

Die Hypo- und Afibrinogenämie
in der Geburtshilfe

Sigrid Reim

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555209_0068

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Die Hypo- und Afibrinogenämie in der Geburtshilfe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sigrid Reim
aus Berlin

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. G. DÖRING
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 1961



MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Geschichtlicher Überblick	7
Symptomatik	8
Der normale Gerinnungsvorgang	9
Physiologische Gerinnungsverhältnisse während Schwangerschaft und Geburt	10
<u>Pathogenese</u>	
Theorien über die Entstehung des Fibrinogenmangels	
1. durch Einschwemmung von Thromboplastin	14
2. durch gesteigerte fibrinolytische Aktivität	20
3. durch Leberschädigung	12
<u>Vorkommen</u>	
bei	
1. vorzeitiger Lösung der Placenta	13
2. intrauterinem Fruchttod	28
3. Fruchtwasserembolie	30
4. Toxämie	34
5. Placenta praevia	38
6. manueller Placentalösung	38
7. postpartaler Blutung durch Placentarest	39
8. sonstigem	39
<u>Diagnostik</u>	40
<u>Therapie</u>	45
Akute Nephrose als Komplikation	54
Häufigkeit	55
Prophylaxe	55
<u>Eigene Fälle</u>	56
Zusammenfassung	64
Literaturangaben	66

Mit der ständig verbesserten Hygiene haben Infektionen ihre Bedeutung für die Müttersterblichkeit verloren. Dadurch sind andere Komplikationen in den Vordergrund getreten. Schwere Blutungen gehören heute zu den häufigsten Todesursachen der Mutter während und nach der Geburt (62, 146). Bis Anfang des 20. Jahrhunderts führte man sie - soweit sie nicht durch geburtshilfliche Verletzungen hervorgerufen waren - auf Atonie des Uterus, Anomalien und vorzeitige Lösung der Placenta zurück.

1901 wird nun eine bis dahin unbekannte Art der geburtshilflichen Blutung beschrieben. De Lee (79) beobachtet an drei Patientinnen Ungerinnbarkeit des Blutes und spricht von einer "temporary hemophilia". Ein halbes Jahr später erscheint in Deutschland unabhängig von der ersten Veröffentlichung ein Bericht über eine ähnliche Beobachtung. Henkel (55) beschreibt sie folgendermassen: "Die Blutung wurde trotz dessen nicht zum Stehen gebracht, unentwegt sickerte das Blut durch die Tamponade hindurch, und die Frau starb. In diesem Fall machte ich zum ersten Mal die Beobachtung, dass das abgeflossene Blut absolut keine Neigung zur Gerinnung zeigte. Ich habe das später noch des öfteren gesehen, und zwar handelte es sich dann immer um stark ausgeblutete Frauen, so dass sich bei mir die Vorstellung ausgebildet hat, als ob konstant mit dem zunehmenden Blutverlust auch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes abnähme."

1915 führt Williams (180) eine tödliche Blutung nach vorzeitiger Lösung der Placenta auf ein Versagen im Gerinnungsmechanismus zurück. 1921 beschreibt Snowden (157a) eine Patientin, die ebenfalls nach schwerer vorzeitiger Lösung der Placenta eine abnorme Blutungsneigung entwickelte.

In der Literatur wird Willson (182) zugeschrieben, dass er das Wort "Hämorrhagin" geprägt habe. Das trifft jedoch nicht zu. Willson erwähnt nämlich in seiner Arbeit zwei Forscher, Flexner und Noguchi, die nachgewiesen, dass in Schlangengiften enthaltene Eiweissgifte den Gerinnungsmechanismus stören und Blutung hervorrufen. Diese Toxine nannten sie "Hämorrhagine". Willson beschreibt einen Fall, bei dem durch Sectio ein Couvelaire - Uterus festgestellt wurde, der über einen Liter flüssiges und geronnenes Blut enthielt. Die Patientin starb trotz aller Massnahmen. Bei der Autopsie fanden sich in der Bauchhöhle über 500 ccm flüssiges Blut. Willson schliesst auf ein hämorrhagisches Toxin, "Hämorrhagin", das aus der Placenta stammt.

Ebenfalls 1922 folgt ein Bericht von Jervell (64). Er beobachtete zwei Fälle von Uterusatonie, bei denen während der schweren Blutung aus dem Genitale das Blut seine Gerinnungsfähigkeit verlor. Es war zunächst hell und gerann schnell, floss aber allmählich dunkler und gerann nach Auffangen im Messglas nicht. In dem einen Fall wurde das Genitalblut bzw. Plasma mit frischem Menschenserum, CaCl_2 , Organextrakten usw. versetzt, ohne dass es zur Gerinnung kam. Fibrinogen liess sich im Plasma nicht nachweisen. Hier wird zum ersten Mal die Blutung in Zusammenhang mit einem Fibrinogenmangel gebracht.

Schon Henkel (55) hatte darauf aufmerksam gemacht, dass der Gerinnungsfä-

higkeit eine Bedeutung bei der postpartualen Hämostase zukommt. "Wenn wir auch annehmen, dass normaliter ein grösserer Blutverlust nach der Geburt der Placenta durch die Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur und die hierdurch bedingte Kompression der Blutbahnen verhütet wird, so glaube ich doch, dass die Gerinnung des Blutes in den eröffneten Gefässenden für die Garantie einer dauernden Blutstillung eine grössere Rolle spielt, als man gemeiniglich geneigt ist anzunehmen." Er wird in dieser Ansicht 1909 von Neu (97) und 1925 von Kraul (74) unterstützt.

1931 berichtet Davis (25) über seine Erfahrungen mit vorzeitiger Lösung der Placenta. Er spricht von einem Strom flüssigen und geronnenen Blutes bei der Geburt des Kindes und davon, dass sich die Patientin in ihre eigenen Gewebe verbluten könne. "Some alterations of the blood or blood vessels take place to make this extravasations of blood possible."

Dieckmann (26) führt 1936 die verlängerte Blutungszeit, die er in mehreren Fällen von vorzeitiger Lösung der Placenta beobachtete, auf eine Abnahme des Fibrinogengehaltes zurück. Er gibt hierfür folgende Erklärungsmöglichkeiten an: 1. Fibrinogen wird an den Ort der Blutung mobilisiert und wird, wenn diese zu lang anhält, verbraucht. 2. Leberschaden. 3. Fibrinogen wird durch den grossen Blutverlust vermindert. Dieckmann hält die erste Lösung für wahrscheinlich. Als Beispiel führt er die Pneumonie an, bei der das Fibrinogen in den Pleuraerguss mobilisiert wird und im Blut herabgesetzt ist.

1946 beschreiben Tagnon und seine Mitarbeiter (166) Ungerinnbarkeit des Blutes nach einer postpartalen Blutung. Das Plasma gerann nach Zugabe von Fibrinogen.

Seit Moloney, Egan und Gorman (90) 1949 einen genauen Bericht über eine Patientin mit unstillbarer Blutung durch nachgewiesenen Fibrinogenmangel gaben, ist die Aufmerksamkeit in besonderem Mass auf dieses Problem gelenkt worden, und die Berichte über ähnliche Fälle häufen sich.

Die Erforschung des Krankheitsbildes ist auch heute noch nicht abgeschlossen, jedoch gilt als gesichert, dass es auf einem Mangel (Hypofibrinogenämie) bzw. Fehlen (Afibrinogenämie) des Fibrinogens beruht. Da letzteres nur sehr selten der Fall ist, ist es richtiger, von Hypofibrinogenämie zu sprechen und nicht von Afibrinogenämie, wie es meist üblich ist.

Klinisch ist eine Hypo- bzw. Afibrinogenämie gekennzeichnet durch anhaltende, mit den üblichen Massnahmen nicht zu stillende Blutung aus dem Uterus und Geburtskanal. Das Blut wird als dünn und wässrig beschrieben im Gegensatz zur atonischen Nachblutung, bei der es zunächst noch normal ist. Hinzu können allgemeine hämorrhagische Symptome treten: Ekchymosen, Zahnfleischbluten - Ratnoff (120) berichtet von einer Patientin, dass sie morgens mit dem Mund voll Blut erwachte - Blutungen in den Respirations- und Magen-Darm-Trakt (Melaena), in die verschiedenen Körperhöhlen. Schon eine Venenpunktion oder ein Fingerstich können zu anhaltender Blutung führen.

Fast immer gerät die Patientin in einen Schockzustand, für den - wie an ande-

rer Stelle noch ausgeführt wird - neben dem Blutverlust auch andere Faktoren verantwortlich sind. Wenn nicht rechtzeitig wirksam eingegriffen wird, kann die Patientin in kurzer Zeit im Schock sterben.

Die Schwere des Krankheitsbildes wird verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, welche Rolle das Fibrinogen spielt.

Fibrinogen ist die Substanz der Gerinnung, ist also für den Gerinnungsvorgang unerlässlich. Das zeigt ein einfacher Versuch: Durch Schlagen frisch entnommenen Blutes mit einem Holzstäbchen kann man das Fibrinogen als Fibrin zur Ausscheidung bringen, das Blut defibrinieren. Das Blut ist dann ungerinnbar.

Nach Seegers (151) besteht die Gerinnung im Wesentlichen aus zwei Vorgängen: a) der Gerinnungsbildung
b) der Gerinnungslösung

Der erste Vorgang verläuft in folgenden Phasen (Marbet - Winterstein):

Vorphase Aus den Thrombocyten werden bei deren Zerfall Thrombocytenfaktoren frei. Sie bilden in der

1. Phase zusammen mit den Plasmafaktoren VIII, IX und X Thrombokinase.

2. Phase Thrombokinase wird durch Calcium und Faktor VII (aus Präfaktor VII) aktiviert und verwandelt Prothrombin unter Mitwirkung von Faktor VI (aus Faktor V) in Thrombin. Das Thrombin wirkt nun fördernd auf die Bildung von Plättchenfaktoren, auf die Umwandlung des Präfaktors VII in Faktor VII und die Überführung von Faktor V in Faktor VI.

3. Phase Das im Plasma gelöste Fibrinogen wird durch die Wirkung des Thrombins als unlösliches Fibrin niedergeschlagen, in dessen Netzwerk sich die Blutbestandteile einlagern. So wird eine scheinbare Verfestigung der ganzen Blutflüssigkeit hervorgerufen, obwohl die Veränderung nur das Fibrinogen, ca. 0,3 g% im Plasma, betrifft (50).

Nachphase Die Fibrinfäden ziehen sich unter Einwirkung der Thrombocyten zusammen und pressen das Serum aus. Marbet und Winterstein ordnen die Gerinnungslösung in die Nachphase ein.

Neben den genannten Akzeleratoren greift noch eine Reihe von Inhibitoren in den Vorgang der Gerinnung ein. Durch das Zusammenspiel dieser beiden Gruppen wird die normal ablaufende Gerinnung reguliert.

Der wichtigste Inhibitor ist das Heparin. Nach Howell (59) ist es wesentlich daran beteiligt, die normale Flüssigkeit des Blutes aufrecht zu erhalten.

Heparin greift hemmend in die Phasen der Thrombokinase-, Thrombin- und Fibrinbildung ein.

Auch das Fibrin selbst kommt eine Inhibitorwirkung zu: es wirkt hemmend auf das Thrombin.

Wichtig ist zunächst eine Betrachtung der physiologischen Gerinnungsverhältnisse während der Schwangerschaft und Geburt.

Eine Reihe von Gerinnungsfaktoren erfährt in dieser Zeit eine physiologische Veränderung im Sinne einer Vermehrung. Das ist am längsten von dem Faktor Fibrinogen bekannt. Über ihn liegen auch die meisten Untersuchungen vor.

Der Fibrinogenspiegel nimmt mit dem Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich zu (34, 52, 98, 184, 185). Das wird bereits 1876 beschrieben (94). Während der Geburt steigt er weiter an und normalisiert sich nach einem postpartualen Maximum in den folgenden Tagen.

Niesert (98) gibt den Verlauf folgendermassen an: Der während der Schwangerschaft erhöhte Fibrinogengehalt nimmt während des Geburtsaktes bis eine Stunde nach der Geburt zu. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Geburtsarbeit. Schon vier Stunden nach Geburtsende ist ein Abfall der Werte eingetreten, der über mehrere Stunden anhält. Nach 20 Stunden ist der Fibrinogenspiegel um 150 mg % von 560 mg % von kurz vor der Geburt auf 410 mg % gesunken. Am folgenden Tag findet Niesert einen Mittelwert von 623 mg %. Hiermit ist das Maximum erreicht. Schmitt (136a) bestätigt die Erhöhung des Fibrinogengehaltes im Wochenbett. Sie bleibt in den ersten Wochenbetttagen erhalten, dann fällt der Fibrinogenspiegel langsam bis zum 7. Tag post partum auf den Wert vor der Geburt ab.

Im Wesentlichen haben andere Autoren gleiche Ergebnisse, doch finden sich einige Abweichungen.

Zinser (187) stellt ein erstes Maximum des Fibrinogengehaltes bereits um den 6. Schwangerschaftsmonat fest.

Nach Kinch (72) steigt die Konzentration des Fibrinogens von der 18. bis 38. Schwangerschaftswoche auf 460 mg % und fällt am Termin - leichte Abnahme am Termin findet auch Vara (170) - auf 325 mg % während der Geburt. Dann beginnt ein neuer Anstieg, dessen Höchstwert bei 440 mg % am 3. Tag post partum liegt.

Elsner (34) gibt folgende Werte für die Phasen der Geburt an:

I. Phase: 311 mg % II. Phase: 315 mg % III. Phase: 293 mg %

Nach Vara (170) steigt der Fibrinogengehalt während der Wehentätigkeit um 68 mg % durchschnittlich an, um bis zum 4. Puerperaltag wieder abzusinken.

In der Schwangerschaft werden auch andere Gerinnungsfaktoren erhöht gefunden: Prothrombin (99, 107, 148, 184), Faktor V (Plasma Ac-Globulin nach Seegers) (99), Faktor VII (184, 97a), vereinzelt der Thrombininhibitor (99). Die Veränderungen sind aber zum Teil unbedeutend.

Zelenka und Gábor (184) untersuchten 120 Schwangere, Gebärende und Wöchnerinnen. Sie finden keinen bedeutenden Unterschied zwischen den Werten des Fibrinogens, Prothrombins und des Faktors VII während der Geburt und denen am Ende der Schwangerschaft.

Olwin und Allan (107) verfolgten die Prothrombinwerte von der 5. Schwan-

gerschaftswoche bis zur 10. Woche nach der Entbindung an 54 Frauen. In den letzten 6 Monaten zeigt der Prothrombinspiegel eine steigende Tendenz und fällt in der Woche vor der Entbindung leicht ab. Nach einer unbedeutenden Steigerung in der ersten Woche nach der Geburt normalisieren sich die Werte in den folgenden 5 Wochen. Olwin und Allan betrachten den erhöhten Prothrombinspiegel in der Schwangerschaft als einen Teil des Schutzmechanismus gegen Blutungen in dieser Zeit.

Ausführliche Untersuchungen der Gerinnungsfaktoren in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett führte Schmitt (136a) aus. Vor und während der Geburt findet er die Faktoren VIII und IX leicht, die Faktoren V und VI deutlich vermehrt. Normalwerte treten bis zum 6. Tag des Wochenbettes ein, während der Prothrombinspiegel, der ebenfalls deutlich erhöht ist, schon bis zum dritten Tag normal ist.

Die Thrombocytenzahl findet Vara (170a) im Gegensatz zu den anderen Gerinnungskomponenten während und unmittelbar nach der Geburt gegenüber den letzten Schwangerschaftswochen deutlich herabgesetzt. Am vierten Tag des Puerperiums steigen sie bereits wieder an.

Schwenzer (147, 148) kann keine bedeutenden Veränderungen der Gerinnungsfaktoren während der Geburt und kurz vor- oder nachher feststellen, er beobachtet jedoch eine gesteigerte Gerinnungstendenz am Ende der Schwangerschaft und während der Geburt, die ihren Maximalwert 6 Stunden post partum erreicht. Die Normalisierung soll erst später im Wochenbett eintreten. Schwenzer betont die individuelle Variationsbreite.

Auch Niesert (99) konnte bei zwei Dritteln der von ihm Entbundenen eine Hyperkoagulämie nachweisen. Schmitt (136a) dagegen betont, dass die teilweise starke Vermehrung einzelner Gerinnungsfaktoren nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtgerinnung ausübt. Den Grund hierfür sieht er in einer Vermehrung der Antithrombine.

Zilliacus (186) kennzeichnet die Verhältnisse folgendermassen: "Am Ende der Gravidität und zu Beginn des Puerperiums sind in höchstem Masse jene Bedingungen gegeben, welche Thrombocytenagglutination, Thrombocytenzerfall und damit des Freisetzen von koagulationsfördernden Faktoren aus den Thrombocyten, besonders der Thrombokinasefaktoren hervorrufen. - Eine gewisse Ausschwemmung von Thrombokinasesubstanzen aus der thrombokinasereichen Placenta, den Eihäuten und Fruchtwasser erfolgt wahrscheinlich schon bei normalen und besonders bei langdauernden und komplizierten Entbindungen. Die Mengen von Prothrombin und Prothrombinakzeleratoren sind möglicherweise erhöht; Thrombokinasenaktivatoren kommen in bedeutend gesteigerten Konzentrationen vor, und schliesslich kommt es zu einer sukzessiven Erhöhung des Fibrinogenspiegels während der Gravidität.

Es liegt auf der Hand, dass alle diese Faktoren in umso grösseren Mengen vorkommen, je weiter die Gravidität fortgeschritten ist. Mit anderen Worten: Man darf wohl vermuten, dass am Ende der Gravidität, d. h. zu Beginn des Perperiums, im Hinblick auf die einzelnen Gerinnungsfaktoren der Schwellenwert für eine Polymerisation von Fibrinogen zu Fibrin fast erreicht ist. - Es fällt aber schwer, sich

vorzustellen, dass die Natur, für welche doch logische Gegenregulationssysteme bezeichnend sind, das Blut der Mutter nach einer normalen Entbindung auf dem Schwellenwert für eine lebensbedrohende Blutgerinnung belassen sollte. Man kann annehmen, dass für diese Hyperkoagulabilität ein physiologisches Balancesystem vorhanden ist und dass der Bremseffekt, wenn ich so sagen darf, mit der Belastung grösser wird."

Die Angaben darüber, auf welchen Wert der Fibrinogenspiegel absinken muss, um das Blut gerinnungsunfähig zu machen, sind verschieden. Die Zahlen schwanken zwischen 60 mg % (133) und 200 mg % (109)

Stamm gibt folgende Werte an (159):

- | | |
|------------------|---|
| 300 bis 150 mg % | - Gerinnung normal |
| 150 bis 80 " | - Hypofibrinogenämie, Gerinnung kann normal oder aufgehoben sein. |
| 80 bis 0 " | - Gerinnung aufgehoben |

Die grosse Variationsbreite der Angaben beruht einerseits sicherlich auf einer individuellen Verschiedenheit der Patientinnen, andererseits ist der Zeitpunkt der Fibrinogenbestimmung von grosser Bedeutung, da oft sehr rasch eine Änderung eintreten kann. Es ist auch möglich, dass die Bestimmungsmethode eine Rolle spielt.

Neben dem Fibrinogen sind bei einer manifesten Störung auch andere Blutgerinnungsfaktoren herabgesetzt: Prothrombin (30, 82, 91, 125, 127, 132, 136, 137), Ac-Globulin (137, 152) und die Thrombocytenzahl (40, 67, 88, 122, 123, 136).

In der Geburtshilfe wird die Hypo- und Afibrinogenämie hauptsächlich bei

- 1) vorzeitiger Lösung der Placenta
- 2) Fruchtwasserembolie
- 3) intrauterinem Fruchttod
- 4) Toxikose
- 5) manueller Placentalösung

beobachtet.

Ihre Entstehungsweise ist noch nicht völlig geklärt, es wurden bisher nur Theorien aufgestellt:

- A) Das im Blut vorhandene Fibrinogen wird durch gerinnungsfördernde Substanzen als Fibrin ausgefällt, und das Blut wird gerinnungsunfähig.
- B) Fibrinogen wird durch fibrinolytische Vorgänge zerstört.
- C) Die Leber ist durch Substanzen, die aus der Placenta oder von dem Feten stammen, geschädigt und vermag nicht genügend Fibrinogen zu produzieren.

Die dritte Theorie ist der Literatur zufolge von untergeordneter Bedeutung. Sie wurde von Weiner und seinen Mitarbeitern angegeben (176) und auch von den meisten Autoren als Möglichkeit für den Fibrinogenmangel erwähnt. Ich fand je-

doch keinen Fall beschrieben, bei dem der Autor diese Entstehungsweise wirklich annimmt.

Tierversuche haben ergeben, dass eine Leberschädigung nicht die Ursache für den Fibrinogenmangel sein könne, da sie die Folge intravasaler Gerinnung nach Thrombokinasseeinschwemmung - der ersten Theorie zufolge - sein soll (109, 141).

Auf die ersten beiden Theorien werde ich im Zusammenhang mit dem Vorkommen der Hypofibrinogenämie näher eingehen.

HYPOFIBRINOGENÄMIE UND VORZEITIGE PLACENTALÖSUNG (Abruptio placentae).

Hypofibrinogenämie wurde bisher am häufigsten in Zusammenhang mit vorzeitiger Lösung der Placenta berichtet (8, 26, 30, 44, 66, 67, 90, 93, 108, 109, 125, 126, 132, 134, 138, 161 u. a.).

In 90 bis 95 % der Fälle mit Abruptio placentae liegt nur eine leichte bis mässige Lösung der Placenta vor (126). Die Diagnose wird oft nur zufällig durch routinemässige Untersuchung gestellt, da klinische Zeichen völlig fehlen können. Ist ein Schock vorhanden - es ist selten - so ist er leicht und geht rasch vorüber. Der Uterus ist weich, die kindlichen Herztöne sind normal. Bei Kaiserschnitten zeigt der Serosaüberzug gelegentlich kleine begrenzte Verfärbungszonen, das Myometrium ist frei von Veränderungen. Der klinische Verlauf ist im allgemeinen gutartig.

Im Gegensatz dazu steht die schwere vorzeitige Lösung: Die Placenta ist 50 bis 100 %ig gelöst, die Symptome sind daher stark ausgeprägt. Die Patientin hat plötzlich schwere Leibschmerzen, der Uterus ist bretthart gespannt und schmerzhaft, die kindlichen Herztöne sind nicht mehr zu hören. Hinzu kommt ein schwerer Schock, möglicherweise treten peritoneale Reizerscheinungen ein, nämlich, wenn die Blutung in die freie Bauchhöhle durchbricht oder durch die Tuben hineingelangt. Die Schwere des Schocks steht oft nicht im richtigen Verhältnis zum Blutverlust nach aussen, er kann sogar ganz fehlen. Die innere Blutung ist dann umso schwerer. Die Menge des Blutabganges ist also kein Masstab für den Gesamtblutverlust.

Die Blutung in den Uterus gibt ihm ein geflecktes Aussehen, wie es bei Kaiserschnitten beobachtet wird. Die Myometriumfasern sind makroskopisch und mikroskopisch auseinander gezogen; die Muskulatur ist mit Blut infiltriert. Diese Veränderung wurde zuerst von Couvelaire 1912 beschrieben. Er prägte den Namen "uteroplacentare Apoplexie".

Die vorzeitige Lösung der Placenta kann in den letzten Schwangerschaftsmonaten, in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode eintreten.

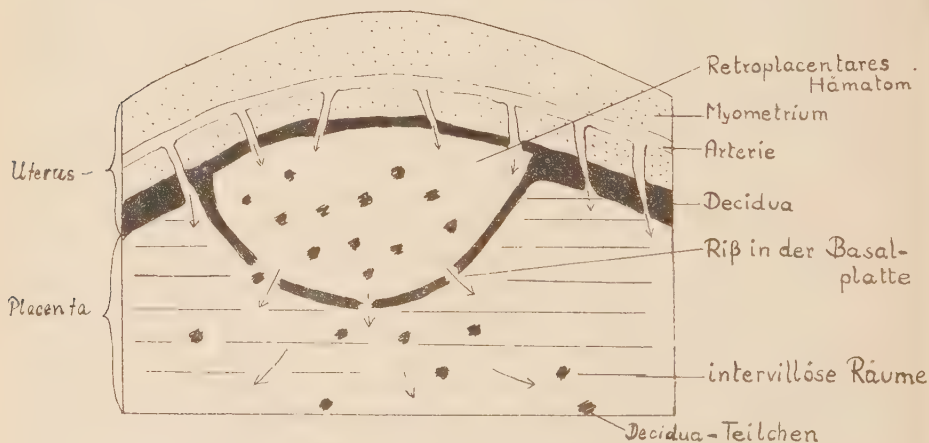
Reid, Weiner und Roby (126) schlagen auf Grund ihrer umfangreichen Untersuchungen des Krankheitsbildes vor, die Einteilung der Fälle nach dem Grad der Lösung vorzunehmen und nicht, wie bis dahin üblich, danach, ob eine Toxämie vorhanden ist oder nicht. Kinch (72) unterstützt diese Ansicht.

Hypofibrinogenämie wurde bisher nur bei schwerer vorzeitiger Lösung der Pla-

centa beobachtet (126).

Wie kommt es zur Entwicklung eines Fibrinogenmangels? Die Grundlagen der Entstehungstheorie stammen von Schneider (137, 138, 139, 140, 141, 144a). Er betont, dass Abruptio eine besondere Form der vorzeitigen Lösung sei, dass hier nämlich eine Trennung der mütterlichen arteriellen Blutzufuhr zur Placenta vorliege. Das Prinzip seiner Theorie ist die Einschwemmung thromboplastischen Materials in den Kreislauf der Mutter. Schneider stellt sich den Vorgang folgendermassen vor:

Der pathologische Prozess der vorzeitigen Lösung beginnt mit einer Blutung innerhalb der zugrunde gehenden Decidua. Es entwickelt sich ein retroplacentares Hämatom, in dem das Blut mit decidualen Gewebsteilen und -säften vermischt wird ("extraction mixture"). Da das Hämatom von arteriellen Gefässen gespeist wird, entsteht in ihm ein Überdruck, der zur Zerreissung der unter dem Druck immer dünner gewordenen Basalplatte führt. Jetzt wird die Extraktionsmischung in die intervillösen Räume, in den mütterlichen Blutstrom also, gepresst ("hydraulic pump") und über den ganzen Kreislauf verteilt. "Autoextraction" von decidualen Substanzen in das mütterliche Blut hinein dauert fort, bis das Blut innerhalb des Hämatoms gerinnt. Dann kann sie sich in Abständen mit der Ausdehnung der Lösung erneuern.



VORGANG DER "AUTOEXTRAKTION" NACH SCHNEIDER (138)

Nach Schneider kann eine Autoextraktion nicht eintreten bei Placenta praevia, marginaler Lösung der Placenta und marginaler Sinusrupitur. Hier kann das Blut abfließen, so dass kein Überdruck entsteht.

Decidua und Placenta enthalten in der Schwangerschaft reichlich Thrombokinase, die auf die beschriebene Weise in den Kreislauf der Mutter gelangt und hier den Vorgang der Gerinnung auslöst. Marx (88) spricht von "Thrombokinase-intoxikation". Dieser Ausdruck kennzeichnet wohl am besten die schwerwiegen-

den Veränderungen im Organismus, die mit der Thromboplastineinschwemmung hervorgerufen werden.

Der hohe Gehalt der Placenta und Decidua an Thromboplastin ist schon lang bekannt. Weichardt (174) hatte 1902 in seinen "experimentellen Studien über die Eklampsie" bei Kaninchen nach Injektion einer Aufschwemmung menschlichen Placentagewebes Thromben in den kleinen Gefäßen, in Leber, Niere und Lunge gefunden.

Neu verwendete 1909 in seinen Versuchen "zerriebene, mit dem gleichen Volumen 0,9 %iger NaCl Lösung ausgeschüttelte, möglichst blutarme und während 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrte Placenta und Decidua". Die Gerinnung von normalem Menschenblut wurde durch diesen Extrakt um das 5 bis 20 fache beschleunigt. Der Extrakt von Decidua war viel wirksamer als der von Placenta. Neu vertritt die Auffassung, dass "bei der Placentalösung durch die physiologische Gewebstrennung thrombokinaseartige Stoffe frei werden, deren Studium als physiologischer Faktor bei der Hämostase post partum für die Zukunft Berücksichtigung verdienen dürfte".

Im Lauf der nächsten Jahrzehnte wird Neus Entdeckung immer wieder bestätigt (105, 33). 1945 gelang es Chargaff, hoch aktive thromboplastische Fraktionen aus menschlicher Lunge und Placenta zu isolieren. Schneider (140) bestätigte 1947 die gerinnungsfördernde Substanz als Thromboplastin.

Nach Puder (116, 117) spielt die Thrombokinasase bei der normalen Lösung der Placenta, die nicht nur durch die Wehen ausgelöst wird, eine wichtige Rolle. Puder fand, dass der Thrombokinasagehalt bei unreifen Placenten ungefähr doppelt so hoch ist wie bei reifen. Auch Placenten, die bei einer Sectio manuell gelöst werden, enthalten mehr Thrombokinasase als Placenten nach normaler Lösung. Bei schwerer vorzeitiger Lösung ist der Thrombokinasagehalt z. T. extrem erniedrigt.

Das alles spricht dafür, dass bei dem Prozess der Placentalösung Thrombokinasase verbraucht wird. Puder stellt sich die physiologische Lösung so vor, dass sich an der Basalplatte und der Chorionmembran nach der Geburt des Kindes unter dem Einfluss von Thromboplastin eine Fibrinschicht bildet, die von einer reaktiv einsetzenden Fibrinolyse aufgelöst wird. Jetzt können Wehen die Placenta von ihrer Haftfläche trennen.

Von Bedeutung ist die Tatsache, dass Thromboplastin im Gewebe, also auch die Placenta und Decidua, im Gegensatz zur Blutthrombokinasase in aktiver Form vorhanden ist (134). Schneider (144a) betont, dass Injektion von Thrombocytenmaterial nicht die gleiche Wirkung erzeugen könne wie Gewebsthromboplastin. Dieses ist fähig, den Gerinnungsvorgang in kürzester Zeit auszulösen. Es kommt zur intravasalen Gerinnung. Das Fibrinogen, das als Fibrin abgelagert wird, verschwindet aus dem Blut, das damit ungerinnbar wird.

Das der entstandene Fibrinogenmangel nicht die Folge einer ungenügenden Fibrinogenbildung ist, beweist Schneider mit folgenden Tatsachen (139): 1. Die Bildung eines festen retroplacentaren Gerinnsels während der Lösung der Placenta

zeigt an, dass bis zu dem Zeitpunkt der Abruptio ausreichend Fibrinogen im Kreislauf war. 2. Patientinnen mit Abruptio waren fähig, nach der Lösung neues Fibrinogen zu bilden, denn der Fibrinogenspiegel stieg weit höher an, als es durch die Bluttransfusionen allein möglich gewesen wäre.

Schneider bezeichnet den Vorgang, der nach der Thromboplastineinschwemmung abläuft, als Fibrinierung ("fibrination"), aus der sich eine Fibrinembolie ("fibrin-embolism") entwickeln kann. Schneider spricht zwar auch von Thromboemboli (141) in diesem Zusammenhang, betont aber an anderer Stelle (139, 144a), dass die "Fibrinemboli" nicht mit normalen Thromben verwechselt werden dürften: sie haben weder deren Aufbau aus weissem Kopf- und rotem Schwanzteil, noch die unregelmässige, netzartige Struktur der Fibrinfasern. Hier sind die Fibrinfasern dicht aneinander geordnet in Richtung des Blutstromes an den Gefässwänden abgelagert. Aus diesem Grund kommt es nach Marx (88) und Käser (67) nicht zum Verschluss grösserer Arterien, vorausgesetzt, dass der Kreislauf selbst normal funktioniert.

Hier möchte ich noch Ashworth und Stouffer (4) und Ratnoff (122) erwähnen. Die beiden ersten Autoren nehmen an, dass die Fibrinablagerung nicht allgemein im Kreislauf, sondern nur in den intervillösen Räumen der Placenta stattfindet. Hier fanden sie nämlich bei geburtshilflichen hämorrhagischen Diathesen grosse Mengen Fibrin. Zwar ist es wahrscheinlich, dass ein grosser Teil des Fibrinogens zuerst an die Stelle der Placentalösung mobilisiert wird, jedoch sprechen gegen ihre Auffassung Berichte aus der Literatur (17a, 144a, 172). - Ratnoff (122) erwähnt auch die Möglichkeit, dass der Fibrinogenmangel nicht auf die beschriebene Weise entstehe, sondern dass die Löslichkeit des Fibrinogens herabgesetzt sein könne und dass es dann als unlösliche Substanz in den kleinen Gefässen niedergeschlagen würde, dieses jedoch kein echtes Fibrin sei. Im Tierexperiment wurde eine solche Veränderung erzeugt (168). -

Nach Schneider ist der ganze Kreislauf, besonders aber der arterielle Lungenkreislauf, von der Fibrinablagerung betroffen (139). Daraus kann sich möglicherweise ein akutes Cor pulmonale entwickeln. Eine weitere Gefahr infolge des Lungengefässverschlusses sieht Schneider in einer Erhöhung des venösen Druckes, die bei einer geburtshilflichen Verletzung zu vermehrter Blutung führen kann. Den Schockzustand bei Patientinnen mit Abruptio betrachtet Schneider ebenfalls als die Folge der Fibrinembolisierung der Lunge. Die Patientin kann sich vorübergehend erholen, der Schock aber nach Ausdehnung der Lösung zurückkehren. Auch Käser (67) erklärt den Schock und die akute Herzdilatation mit der pulmonalen Mikroembolie.

Die Fibrinablagerungen können so ausgedehnt sein, dass sie für die Patientin, bevor sich noch die Ungerinnbarkeit des Blutes auswirkt, tödlich sind. Meist droht ihr jedoch von der Seite des Blutverlustes eine grössere Gefahr. Der Schockzustand kann dann allein durch schwere Blutungen bedingt sein.

Schneider konnte seine Hypothese von der Thromboplastineinschwemmung

im Tierexperiment erhärten (141). Er erzeugte an Kaninchen traumatisch eine vorzeitige Lösung der Placenta. Die Tiere zeigten Symptome, wie sie auch beim Menschen nach Abruption beobachtet werden. "Soweit festgestellt werden konnte, hingen diese Komplikationen von intravasaler Gerinnung ab. Die extremste Reaktion, Schock mit plötzlichem Tod, war die Folge einer disseminierten pulmonalen Thromboembolie." Diese stellte Schneider bereits fünf Minuten nach der Lösung fest, nach einem Zeitraum also, der der Gerinnung entspricht. In ihnen fand er vielkernige Zellen aus der Placenta. Daraus ist zu schliessen, dass auch kleinere korpuskuläre Bestandteile, kolloidale Lösungen und gelöste Substanzen über den ganzen Blutstrom verteilt werden können. Damit ist auch die Annahme einer Autoextraktion von Gewebssubstanzen aus der Placenta bestätigt.

Die Thromboemboli waren ferner von dem gleichen charakteristischen Bau wie die nach Thromboplastininjektion (140).

Schneider erwägt auch die Möglichkeit, dass placentares Trauma allein - ohne Lösung! - genügen könne, um über den Prozess der Autoextraktion zur intravasalen Fibrinablagerung führen könne. Inzwischen wurde ein Fall beschrieben, bei dem das wahrscheinlich der Fall war (185).

In seinen Versuchen prüfte Schneider vor dem placentaren Trauma die Empfindlichkeit der Tiere gegen Thromboplastin. Um eine Fremdkörperreaktion auszuschliessen, stellte er Thromboplastinextrakte aus Kaninchengewebe her. Das Ergebnis war, dass trächtige Kaninchen zwei bis drei mal so empfindlich gegen Thrombokinasen sind wie nicht trächtige. Diese Tatsache erleichtert das Verständnis für die Theorie von der Thrombokinaseseinschwemmung.

Weitere Tierversuche, deren Ergebnisse für Schneiders Theorie sprechen, wurden von Fulton und Page (42, 109), ausgeführt. Es ergaben sich die gleichen Tatsachen wie in Schneiders Versuchen (140): grosse Mengen injizierter Thrombokinasen verursachten Schock und plötzlichen Tod der Tiere, die nach geringeren Dosen überlebten. Das Blut war ungerinnbar, es war defibriniert.

In diesem Zusammenhang ist das Phänomen der Refraktärphase von Bedeutung. Fulton und Page (42) injizierten 30 Mäusen eine subletale Dosis Placentathromboplastin. Alle Tiere überlebten. Eine darauf tödliche Dosis überleben sie ebenfalls. Sie befanden sich in einem Refraktärstadium, in dem das Blut ungerinnbar war. Um zu beweisen, dass diese Desensibilisierung die Folge eines Fibrinogenverbrauches ist, führten Fulton und Page folgende Versuchsreihe durch: Sie erzeugten bei 10 Mäusen wie vorher beschrieben ein Refraktärstadium und gaben ihnen eine Stunde später Fibrinogen. Auf eine 30 Minuten später verabreichte tödliche Dosis von Placentathromboplastin starben alle Tiere. Die Ursache des Refraktärstadiums liegt also im Ausfall des Fibrinogens. Ein weiteres Argument hierfür ist die Tatsache, dass die Desensibilisierung 8 bis 12 Stunden anhält. Das ist der Zeitraum, den die Leber zur Neubildung von Fibrinogen benötigt.

Page und seine Mitarbeiter (110) untersuchten auch den Verbleib von i. v. injiziertem Thromboplastin. Sie kennzeichneten es mit radioaktivem Jod und fanden, dass es zum grössten Teil in Leber, Lunge und Milz abgelagert wird.

Mit der Ruptur der Basalplatte gelangt nicht nur thromboplastisches Material in den Kreislauf, sondern auch Thrombin, das in dem retroplacentaren Hämatom enthalten ist. Mit dem Einstromen dieser gerinnungsfördernden Substanzen werden im Körper sowohl cardiopulmonale Komplikationen und Defibrinierung als auch ein Thrombocytensturz ausgelöst (144a). Dieser ist wahrscheinlich mit der Autokatalyse des Gerinnungsvorganges zu erklären, wobei schon geringe Thrombinmengen Zerfall der Thrombocyten und damit ein Freiwerden ihrer Gerinnungsfaktoren bewirken.

Jackson und Dudley (63) betrachten die Thrombocytopenie als Voraussetzung für eine Gerinnungsstörung. Einen Gegenbeweis hierfür sieht Beller (12) in den Erfolgen mit Fibrinogeninfusionen. Er glaubt aber, dass der Thrombocytenmangel eine Blutung zusätzlich verstärken kann.

Eine weitere Komplikation kann damit eintreten, dass die Leber durch Fibrinthromben geschädigt wird, wie es im Tierversuch beobachtet wurde (109), und die Folge eine mangelhafte Neubildung von Gerinnungsfaktoren ist. Es ist auch möglich, dass die Leber bei dem Prozess der Thromboplastineinschwemmung, vor allem, wenn er lang anhält, in ihrer Funktion als Entgiftungsorgan und Bildungsstätte wichtiger Gerinnungsfaktoren überbeansprucht und erschöpft wird.

Folgende Faktoren, die von Marx und Pfaller (88) zusammengefasst wurden, sind für die Schwere des Krankheitsbildes, das sich nach Eindringen thromboplastischen Materials in den Kreislauf entwickelt, ausschlaggebend:

- 1) Die Menge an Hemmstoffen der Thrombokinasen und des Thrombins im Blut.
- 2) Die Dauer des Einstromungsprozesses.
- 3) Der Zustand des Gesamtkreislaufs.
- 4) Die Funktion der Entgiftungssysteme der Leber, Milz und des RES.
- 5) Das Ausgangspotential an Prothrombin, Faktor V, VII, Stuartfaktor und Fibrinogen.

Wie bereits erwähnt, steigt im Verlauf der Schwangerschaft, wenn also diese Faktoren vermehrt vorhanden sind, die Empfindlichkeit gegen Thrombokinaseinjektionen an. Die "Gegenprobe" wurde von Bayerle und Marx (10) ausgeführt. Sie konnten im Tierversuch durch Verminderung der genannten Faktoren eine gegen-sätzliche Wirkung erzielen.

Schneider (144a) betont, dass sich der Prozess der Fibrinembolisierung und damit Defibrinierung mit seinen Begleiterscheinungen nach Perioden der Besserung wiederholen kann, nämlich dann, wenn die Lösung der Placenta fortschreitet.

Schneiders Theorie über die Entstehung eines Fibrinogenmangels beruht - kurz zusammengefasst - auf der Vorstellung, dass unter bestimmten Umständen thromboplastisches Material in den Kreislauf gelangt. Das im Blut vorhandene Fibrinogen wird unter seinem Einfluss in Fibrin umgewandelt, das unlöslich ist und

in den Gefäßen abgelagert wird. Das Fibrinogen wird also bei dem überschüssenden Gerinnungsvorgang verbraucht. Das Blut wird, wie Schneider sagt, eine Suspension von Blutkörperchen im Serum. Es vermag die meisten Funktionen, wie z.B. die Sauerstoffernährung, normal zu erfüllen, ist aber zur Gerinnung unfähig.

Schneiders Auffassung über die Entstehung des Fibrinogenmangels steht die Theorie von der Fibrinolyse gegenüber. Sie besagt, dass das Fibrinogen durch fibrinolytische Vorgänge zerstört wird.

Verschiedene Autoren stellten bei den von ihnen beschriebenen Patientinnen im Zusammenhang mit Hypofibrinogenämie eine gesteigerte Fibrinolyse fest (21, 52, 66, 73, 90, 76, 125, 136, 166, 100), während andere sie trotz genauer Prüfung nicht beobachten konnten (88, 109, 113, 122, 127).

Die Frage ist nun, ob der Fibrinogenmangel teilweise oder sogar ganz die Folge einer extrem erhöhten fibrinolytischen Aktivität sein kann.

Wann sprechen wir von Fibrinolyse?

Reid, Weiner und Roby (126) geben folgende Definition: Fibrinolyse liegt vor, wenn sich ein Gerinnsel aus Blut oder Plasma bei 37° C in weniger als 24 Stunden auflöst. Voraussetzung hierfür ist, dass vorher eine für die Gerinnselbildung ausreichende Fibrinogenmenge vorhanden war. Es darf nämlich in diesen Fällen eine Fibrinolyse nicht mit dem Gerinnselzerfall verwechselt werden, der eintritt, wenn die Fibrinogenkonzentration geringer als für eine beständige Gerinnselbildung notwendig ist, wenn der Fibrinogenwert also an einer kritischen Grenze liegt.

Die Bezeichnung "Fibrinolyse" sollte auf solche Fälle beschränkt bleiben, in denen bei nachgewiesen normalem Fibrinogenspiegel eine Auflösung des Gerinnsels eintritt.

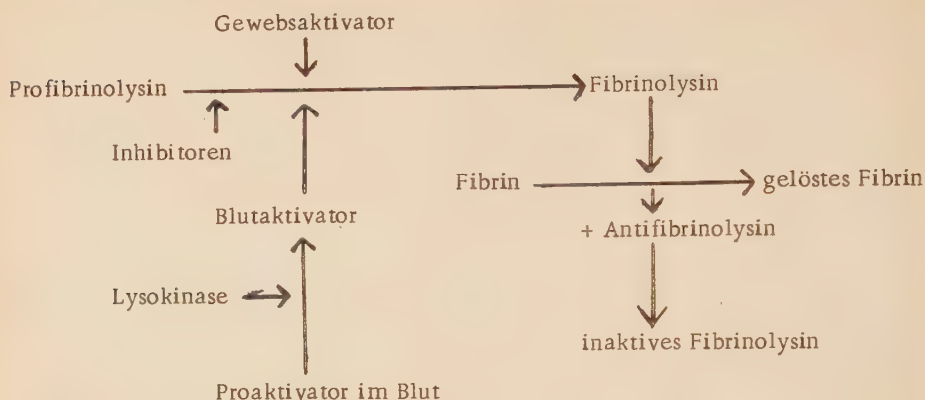
Ratnoff (122) vertritt ebenfalls diese Ansicht, indem er betont, dass es unkorrekt sei, von Fibrinolyse zu sprechen, wenn sich ein Gerinnsel schnell zu einem kleinen Klümpchen zusammenzieht, aus dem die zelligen Bestandteile ausgepresst werden. Das sei bei einer Hypofibrinogenämie der Fall. Gleichermassen abzulehnen sei die umgekehrte Schlussfolgerung, nämlich dass die Auflösung eines Gerinnsels eine Hypo- oder Afibrinogenämie bedeute.

Zunächst die physiologischen Verhältnisse!

Nach einer Definition von Elsner (35) dient das fibrinolytische System "der Lyse von Thromben, der Regeneration hämorrhagisch infarzierter, thrombosierter Organbezirke und spielt eine Rolle bei allen entzündlichen Prozessen."

Das Hauptferment Fibrinolysin (Plasmin) kreist im Blut in einer inaktiven Vorstufe als Profibrinolysin (Plasminogen) (81). Fibrinolysin kommt unter normalen Verhältnissen gar nicht oder nur spurenweise im Blut vor. Die Umwandlung von Profibrinolysin in Fibrinolysin geschieht mit Hilfe mehrerer Aktivatoren, die aus dem Blut und Gewebe stammen. Durch ihre unterschiedliche Stabilität bei verschiedenen

Temperaturen und p_h - Werten können sie unterschieden werden (5).



Schema: Fibrinolytisches System, nach Astrup (5) und Seegers (151).

Nach Bierstedt (17) ist das voll ausgereifte Fibrin die Substanz, die von Fibrinolysin angegriffen wird. Bevor dieses Stadium erreicht ist, ist das Fibrin ferment - refraktär. Bierstedt lässt allerdings die Möglichkeit offen, dass unter bestimmten Bedingungen auch das unreife Substrat angegriffen werden kann. Aktives Ferment muss dann genügend lang auf die Vor- und Zwischenstufen des Fibrins einwirken.

Verschiedene Autoren geben an, dass voll aktiviertes Fibrinolysin nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen anzugreifen vermag (81, 118, 143). Nach Lewis und Ferguson (80), Stamm (159) und Elsner (35) werden auch noch andere Substanzen zerstört. Elsner (35) gibt die Faktoren V und VII an, Stamm (159) die Faktoren II, V, X. Er erklärt diese Wirkung mit dem Verbrauch des Antifibrinolysins bei Auftreten von reichlich Fibrinolysin. Elsner betont, dass derartige Veränderungen nur unter schwer pathologischen Verhältnissen eintreten können.

Beller (11) dagegen konnte in seinen Versuchen, in denen er eine Lyse mit Bakterienpolysacchariden hervorrief, nicht beobachten, dass Fibrinogen oder andere Gerinnungsfaktoren angegriffen wurden. Er gibt jedoch zu, dass es möglicherweise "Abstufungen bis zur Fibrinogenolyse" gibt.

Auch die fibrinolytische Aktivität ist während Schwangerschaft und Geburt Schwankungen unterworfen.

Elsner (34) stellt fest, dass gegen Ende der Schwangerschaft die gesamtfibrinolytische Aktivität ansteigt und während der Geburt abfällt. Die Antifibrinolysinwerte verhalten sich umgekehrt. Sie fallen im Lauf der Schwangerschaft und steigen während der Geburt an. Auf diese Weise wird bei der normalen Geburt eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität verhindert. Im Wochenbett zeigen die Fibrinolysin- und Antifibrinolysinwerte starke Schwankungen. Die Normalisierung tritt

14 Tage post partum ein.

Auch Niesert (98) findet die Fibrinolyse bei gesunden Schwangeren im 9. Monat nicht und während der Geburt nur selten und unbedeutend erhöht. Dagegen nimmt sie nach seinen Untersuchungen am Ende der Geburt gleichzeitig mit dem Fibrinogengehalt stark zu. Die Verminderung des Fibrinogens in der postpartualen Phase betrachtet Niesert in der Hauptsache als die Folge der gesteigerten Fibrinolyse. Noch vor dem 7. Tag post partum findet er normale Fibrinolysewerte.

Ratnoff (119) beobachtet nach der Geburt ebenfalls erhöhte fibrinolytische Aktivität. Zwei bis vier Stunden post partum löste sich ein Gerinnsel in weniger als 24 Stunden, während es vor der Geburt länger als drei Tage beständig war. Ratnoff stellt bereits am nächsten Tag normale Werte fest.

Das schnelle Verschwinden der erhöhten Fibrinolyse ist entweder mit einer Erschöpfung der fibrinolytischen Aktivität oder dem Einsetzen eines hemmenden Systems zu erklären (98).

Elser (35) fasst folgendermassen zusammen: "Normale Geburt und Schwangerschaft sind durch gesetzmässige Veränderungen der gesamtfibrinolytischen Aktivität und des Antifibrinolytins charakterisiert, ohne dass es während der Geburt selbst zu einer Spontanaktivierung kommt."

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse, wie sie in Fällen von Hypo- und Afibrinogenämie beobachtet wurde, angegeben.

Sie kann hervorgerufen sein durch

1. fibrinolytische bzw. die Fibrinolyse aktivierende Substanzen, die in den Kreislauf gelangen.
2. Mangel an Antifibrinolytin.
3. Blutverdünnung, wie sie bei starkem Blutverlust eintritt.
4. einen Schockzustand.
5. die Reaktion des Körpers auf Fibrinablagerung nach Thromboplastineinschwemmung.
6. die Vereinigung fibrinolytischer und thromboplastischer Eigenschaften in einem Ferment.

Im folgenden werde ich auf die verschiedenen Punkte näher eingehen.

Zu 1. Fibrinolytische bzw. die Fibrinolyse aktivierende Substanzen gelangen in den Kreislauf.

Als deren Ursprung werden Uterus und Placenta in Betracht gezogen. Hofbauer wies schon 1918 nach, dass die Placenta nicht nur gerinnungsfördernde, sondern auch proteolytische Substanzen enthalte. In neuerer Zeit konnte Lang Phillips (77) eine Cytofibrinokinase und fibrinogenolytisches Ferment in Extrakten von menschlichem Myometrium, Endometrium, Placenta und Decidua feststellen. Ferguson und Lewis (38) wiesen Aktivatoren des fibrino-

lytischen Systems im Myometrium und Endometrium nach, Elsner (35) beobachtete sie in der Placenta, Albrechtsen (2) im Endometrium. Nach Astrup und Albrechtsen (5) ist das Endometrium während einer normalen Schwangerschaft frei von Gewebsaktivator. Sein Verschwinden in dieser Periode wird als Schutz des Körpers gegen uterine Blutungen angesehen.

Ein fibrinolytisches Ferment selbst konnten Niesert und Bachmann (104) in der Placenta nicht nachweisen. Ein Placentaextrakt erzeugte nur in höchsten Verdünnungen Fibrinverflüssigung, bei mittlerer Verdünnung vereinzelt, unverdünnt überhaupt nicht. Sie schliessen auf einen starken Inhibitor, dessen Wirksamkeit bei starker Verdünnung herabgesetzt wird. Auch Guilhem und seinen Mitarbeitern (48) gelang es nicht, in Myometrium, Endometrium und Ovarien - entnommen bei Hysterektomien - die Produktion eines fibrinolytischen Systems nachzuweisen.

Es ist also wahrscheinlicher, dass aus Placenta und Uterus nur Aktivatoren des fibrinolytischen Fermentes stammen, nicht das Ferment selbst.

Lang Phillips (76) stellt sich den Vorgang so vor, dass die Aktivierung des im Blut vorhandenen proteolytischen Systems beim Strömen des Blutes durch den erweiterten Uterus eingeleitet oder verstärkt wird. Auch Elsner (36) gibt zu, dass unter bestimmten Bedingungen die in Placenta und Decidua enthaltenen Lysokinasen in den Kreislauf der Mutter gelangen und die Fibrinolyse hervorrufen können.

Brandt-Nielsen und Poulsen (20) beschreiben einen Fall von Afibrinogenämie nach manueller Placentalösung. Sie glauben, dass hierbei das Myometrium verletzt wurde und frei werdende Aktivatoren in das Blut übergingen. Diese konnten sie im Blut nachweisen, jedoch kein Fibrinolysin, das an das ausgefällte Fibrin adsorbiert wird.

Zu 2. Fibrinolyse kann durch Mangel bzw. Zerstörung des Antifibrinolysins entstehen.

Diese Möglichkeit lässt sich von der unter 1.) behandelten nicht scharf abgrenzen, beide gehen vielmehr ineinander über. Denn Fibrinolysin kann immer nur dann aktiv eingreifen, wenn kein Antifibrinolysin vorhanden ist. Das Antifibrinolysin kann entweder von vornherein vermindert sein, oder es wird durch vermehrte fibrinolytische Elemente verbraucht - zu dieser Ansicht neigt Stamm (159) - oder es treten zerstörende Substanzen auf.

Moloney, Egan und Gorman (90) schliessen auf ein schützendes Antifibrinogenolysin im Plasma und führen die Hypofibrinogenämie, bei einer Patientin, über die sie berichten, auf Mangel oder Zerstörung dieses Antifibrinogenolysins zurück. Das folgern sie daraus, dass das Prätransfusionsplasma der Patientin nach Zugabe von Fraktion I und Thrombin nicht gerann, wohl aber, wenn als Fibrinogenquelle normales menschliches Plasma verwendet wurde. Der Grund hierfür könnte aber auch Mangel an anderen wichtigen Gerinnungsfaktoren ausser Fibrinogen gewesen sein.

Lang Phillips (76) erklärt bei mehreren ihrer Fälle die gesteigerte

fibrinolytische Aktivität mit einem Mangel an Antifibrinolysin, da sie die Inhibitorwerte im Blut stark erniedrigt fand. Interessant ist, dass sie nach Gabe von Fibrinogen anstiegen, woraus zu schliessen ist, dass mit dem Fibrinogen nicht nur das Substrat der Gerinnung, sondern auch wichtige Inhibitoren gegen das fibrinolytische System zugeführt werden.

Nach Sherry und Alkjaersig (156) ist die Gefahr, dass es zur hämorrhagischen Diathese kommt, nicht so gross, wenn Aktivatoren des fibrinolytischen Systems auftreten, solange Antifibrinolysin normal vorhanden ist. Die Gerinnungszeit bleibt dann normal, und gesteigerte Fibrinolyse ist nur kurze Zeit vorhanden. Wird aber das fibrinolytische System durch Verschwinden des Antifibrinolysins aktiviert, so werden neben Fibrinogen auch andere wichtige Gerinnungsfaktoren angegriffen, und die Folge ist eine Störung der Blutgerinnung.

Niesert (102) vermutet, dass der unter der normalen Geburt erhöhte Antifibrinolysingehalt aus der Placenta herrührt.

Zu 3. Fibrinolyse wird durch starke Verdünnung des Blutes aktiviert, in vivo könnte das also nach starken Blutverlusten eintreten. Diese Entstehungsweise wird von Puder (117) befürwortet. Käser (66) glaubt sie damit widerlegen zu können, dass er zwar bei zwei leichteren Fällen von vorzeitiger Lösung fibrinolytische Aktivität feststellen konnte, nicht jedoch bei drei stärkeren postpartalen Blutungen.

Zu 4. Gesteigerte fibrinolytische Aktivität wurde in Schockzuständen verschiedener Art beobachtet:

- a) im Elektroschock (15)
- b) im anämischen Schock. Tagnon und seine Mitarbeiter (166) erzeugten ihn bei Hunden und konnten in dieser Periode gesteigerte fibrinolytische Aktivität feststellen, ferner einen Abfall des Fibrinogen- und Prothrombinspiegels. Sie beschreiben auch 7 Patienten, von denen vier nach schwerer Blutung, drei nach Verbrennungen in einen Schockzustand gerieten. Alle zeigten fibrinolytische Aktivität. Tagnon betrachtet die Fibrinolyse als Folge des Schocks. Er kommt zu dem Schluss, dass besonders der bei Blutungen und Verbrennungen auftretende Schockzustand zur Anoxie führt, wobei ein die Fibrinolyse auslösender Faktor frei wird. Er erklärt also die Fibrinolyse nach schweren Blutungen nicht mit der Blutverdünnung.

Scott (150) beschreibt eine Patientin mit postpartaler Blutung, "plasmin-emia" und Schock. Er vertritt die Auffassung, dass die Aktivatoren des proteolytischen Systems in den Gewebszellen entstehen und im Schock daraus frei werden.

- c) Niesert (98) bringt die bei Schockzuständen auftretende Fibrinolyse in Zusammenhang mit einer Umschaltung im vegetativen Nervensystem. Gesteigerte fibrinolytische Aktivität wird bei Stress, ausgelöst durch Operation, körperliche Anstrengung, Angst, beobachtet (93, 112). Das sind aber die Zustände, die nach Hoff (58) die "vegetative Gesamtumschaltung" hervorzurufen ver-

mögen. Im Rahmen dieser Gesamtschaltung folgt der ersten Phase des Sympathicusübergewichtes die zweite, in der der Parasympathicus die Hauptrolle spielt. Hierbei kommt es reflektorisch zu einer Verschiebung in den Körperfunktionen.

Halse (93) findet nach Injektion von Sympathicomimetica verstärkte Fibrinolyse, Vagotonica dagegen rufen die umgekehrte Wirkung hervor. Halse schliesst daraus auf eine vegetative Regulierung der Blutgerinnung. Fibrinolytische Aktivität tritt immer dann auf, wenn im Körper Fibrin abgelagert wird. Da also der Organismus auf Gefässverstopfungen besonders sensibel reagiert, ist zu erwarten, dass bei der ausgedehnten Fibrinausfällung nach Thrombokinaseeinschwemmung Fibrinolysin in starkem Mass aktiviert wird, um den Schaden zu beheben.

Zu 5.

Eine Reihe von Autoren ist geneigt, die Steigerung der Fibrinolyse auf diese Weise zu deuten (65, 76, 126, 139, 159 u. a.).

Beller (12) hält es für wahrscheinlich, dass sich eine reaktive Fibrinolyse und eine Schockfibrinolyse gegenseitig überdecken können, woraus sich eine Verstärkung ergibt.

Die Annahme einer reaktiven Fibrinolyse erklärt am besten die Abwesenheit von Fibrinablagerungen nach Thromboplastineinschwemmung, wie sie oft beobachtet wird. Page und seine Mitarbeiter (109) hatten das auf andere Weise zu deuten versucht, nämlich mit der ungeheuren Gesamtlänge der Blutgefässe, in denen die ca. 20 gr. Fibrinogen, die das Blut normalerweise enthält, verteilt werden.

Die Tatsache einer reaktiven Fibrinolyse erschwert es, die Entstehungsweise einer Hypo- bzw. Afibrinogenämie zu erkennen. Eine Möglichkeit zu unterscheiden, ob die Fibrinolyse primär die Ursache einer Hypofibrinogenämie war oder erst sekundär einsetzte, besteht darin, zu bestimmen, welche Gerinnungsfaktoren verbraucht wurden. Der Vorgang der Gerinnung verbraucht die Faktoren I, V, VIII, während II, VII, IX erhalten bleiben. Bei der Fibrinolyse werden die Faktoren I, II, V, X lysiert, während die Faktoren VII, VIII, IX bleiben erhalten. Diese Differenzierung wird von Stamm angegeben (159). Wenn nun eine intravasale Gerinnung mit anschliessender Fibrinolyse stattgefunden hat, so müssen die Faktoren I, II, V, VIII, X aufgebraucht sein.

Beller (13) betont die Unklarheit der Verhältnisse, wenn er sagt: "Es sind uns aber bislang noch keine Untersuchungen bekannt geworden über die Frage, ob die Ursache der fibrinolytischen Aktivität bei Fällen von Afibrinogenämien unter der Geburt auf einer Zunahme des Profermentes, einer Aktivierung des Fermentes oder einer Abnahme des Antiplasmins beruht. Erst nach Klärung dieser Frage wird sich entscheiden lassen, ob es sich bei dieser Form der Fibrinolyse um eine reaktive Fermentaktivität gegen das durch den Gerinnungsvorgang gebildete Fibrin (Begleitfibrinolyse), um eine primäre Fibrinolyse durch eine Fibrinokinaseintoxikation oder

schliesslich um die Folge einer vegetativen Gesamtumschaltung im Sinne Hoffs (als stärkstem Grad, dem Schock, wie Niesert dies annimmt) handelt. Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass enge Beziehungen zwischen einer Aktivierung des Gerinnungsablaufs durch das fibrinolytische System und umgekehrt bestehen, die ebenfalls Berücksichtigung bei der Vorstellung der Pathogenese dieser Vorgänge finden müssen." Mit dieser letzten Annahme ist bereits der nächste Absatz begonnen:

Zu 6. Butler (21) nämlich erklärt die anfängliche Hyper- und die darauffolgende Hypokoagulabilität mit der Plasminwirkung allein, in dem dieses Ferment die Gerinnung in einer ersten Phase fördere und sekundär zu einer Zerstörung des Fibrins und Fibrinogens führt.

Hudemann (60) schreibt dem Thrombin fibrinolytische Eigenschaften zu, v. Kaulla (68) betont jedoch, dass gereinigtes Thrombin keine proteolytischen Eigenschaften habe.

Geburtshilfliche Hypofibrinogenämien werden in der Literatur sowohl mit einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität als auch mit der Theorie der Thrombokinaseseinschwemmung erklärt, doch stimmt die Mehrzahl der Autoren der letzteren zu. So führen Page, Fulton und Glendening (109) folgende Argumente für diese Theorie an:

1. Das Syndrom der Afibrinogenämie kann im Tierversuch durch Injektion von Thromboplastin erzeugt werden.
2. Die gleichzeitige Abnahme von Prothrombin und Ac-Globulin kann mit dem Gerinnungsvorgang nach Thrombokinaseseinschwemmung erklärt werden, nicht aber durch die Wirkung eines fibrinolytischen Systems. Hierin sind gleicher Ansicht Frick und McKelvey (40), Niesert (100), Ramoff und Pritchard (114), Seegers, Johnson und Braden (152).
3. Leber- und Nierenschädigung, wie sie bei vorzeitiger Lösung der Placenta auftreten, wurden ebenfalls im Tierversuch mit Thrombokinasen reproduziert (109, 141).
4. Das Vorhandensein von Fibrinthromben und eines retroplacentaren Hämatoms spricht gegen eine fibrinolytische Aktivität.
5. Page konnte weder bei seinen Patientinnen noch an defibrinierten Hunden Zeichen einer fibrinolytischen Aktivität im unverdünnten Plasma nachweisen. Man kann sie jedoch nur im verdünnten Plasma feststellen, weil die Inhibitoren stärker als das Ferment selbst reduziert werden. Um aber von physiologischer Bedeutung zu sein, muss die Fibrinolyse im unverdünnten Blut vorhanden sein.

Dagegen hält z.B. Duchaine (31) die Fibrinolysetheorie für die wahrscheinlichere, da es schwer erklärbar sei, wie der Körper, der doch besonders empfindlich auf Thromben reagiert, die massive Fibrinablagerung nach Thrombokinaseseinschwemmung überstehen könne. Er beobachtete in drei von vier Fällen mit Hypofibrinogenämie gesteigerte fibrinolytische Aktivität.

Auf Grund der bisherigen Forschungsergebnisse ist es sicherlich unmöglich, die eine oder andere Theorie über die Entstehung eines Fibrinogenmangels für richtig zu erklären. Wahrscheinlich spielt die Überschneidung verschiedener Prozesse eine Rolle.

Jürgens und Stein (65) stellten die Zwei-Phasen-Theorie auf. Sie unterscheidet eine

erste-thromboplastische-Phase mit Hyperkoagulabilität und eine

zweite-fibrinolytische-Phase, in der die Gerinnungsfähigkeit herabgesetzt oder aufgehoben ist.

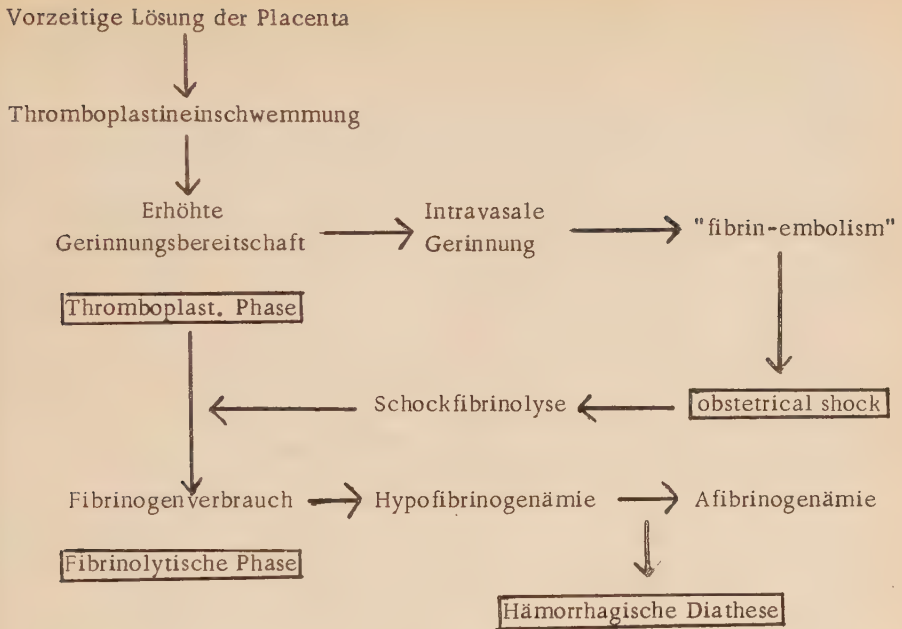
Jürgens und Stein fassen beide Stadien unter dem Begriff "koagulopathisches Syndrom" zusammen. Zwischen Hyper- und Hypokoagulabilität vermuten sie ein Übergangsstadium. Die Phasen können durch ihre Faktorenkonstellation unterschieden werden. Vermehrung von Prothrombin, Faktor V und VII weist auf eine Hyperkoagulabilität hin. Fehlen diese Faktoren und ausserdem Fibrinogen, so zeigt das Hypokoagulabilität an.

Die Autoren glauben, mit der Annahme dieser beiden Stadien die gegensätzlichen Berichte in der Literatur erklären zu können. Es ist verständlich, wie verschieden die Ergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung ausfallen müssen!

Nach Beller (12) besteht in einem dritten Stadium infolge überschüssender Fibrinogenneubildung Emboliegefahr.

Bei der Beurteilung der Häufigkeit fibrinolytischer Aktivität darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass oft keine gültigen Untersuchungen durchgeführt wurden, andererseits - wie erwähnt - der Zeitpunkt ausschlaggebend ist. Denn es ist wahrscheinlich, dass die Fibrinolyse zeitgebunden ist (12) und rasch vorübergehend (166).

Eine übersichtliche Darstellung der Vorgänge, wie sie z.B. bei vorzeitiger Lösung der Placenta ablaufen können, gibt Wille (179) in einem Schema (s.S. 27!). Er erklärt ebenso wie Niesert (100) die Fibrinolyse mit dem Schockzustand der Patientin. Die Fibrinolyse trägt nach ihrer Auffassung neben der Fibrinogenausfällung durch thromboplastische Substanzen zusätzlich zur Fibrinogenverminderung bei.



Schema von Wille (179): Thromboplastisches und fibrinolytisches Stadium bei der Afibrinogenämie.

Nach den Ausführungen über die Fibrinolyse ist es wichtig, noch im Zusammenhang mit der vorzeitigen Lösung der Placenta auf das Vorkommen gesteigerter fibrinolytischer Aktivität bei Abruption placenta einzugehen. Sie wurde in verschiedenen Fällen beobachtet (21, 66, 73, 76, 90, 125). Ihr Auftreten wird sehr verschieden gedeutet.

1. Butler (21) beschreibt einen Fall mit sehr aktiver Fibrinolyse bei vorzeitiger Lösung der Placenta. Er denkt an die Möglichkeit, dass die Aktivierung proteolytischer Fermente in der Decidua die Lösung der Placenta verursachen. Ein solcher Prozess könnte mit einem Versuch des Körpers, trotz der Schwangerschaft zu menstruieren, verglichen werden. Da das Enzym nicht mit dem Menstrualfluss aus dem Körper gelangen kann, geht es in den mütterlichen Kreislauf über. Käser (66) lehnt diese Hypothese ab, da er bei zwei Patientinnen mit vorzeitiger Lösung und Afibrinogenämie keine Fibrinolyse nachweisen konnte.
2. Duchaine (31) erklärt die Fibrinolyse damit, dass Cytofibrinokinase - ein Aktivator des Profibrinolysins, der in Placenta, Decidua, Endo- und Myometrium enthalten ist - durch katabolische und autolytische Veränderungen in diesen Geweben bei vorzeitiger Lösung in den Kreislauf gelangt. - Nach Zilliacus (186) werden bei der vorzeitigen Lösung sogar fibrinolytische Enzyme selbst freige-

setzt, die den Gerinnungsmechanismus schwer schädigen.

3. Die Fibrinolyse wird durch den Schock erklärt, der sowohl die Folge der Fibrin-embolisierung als auch schweren Blutverlustes sein kann. Zu dieser Ansicht neigen Wille (179), Niesert (100), Frick (40).
4. Da in Fällen von vorzeitiger Lösung Thrombokinaseweimung als die wahrscheinlichste Entstehungsweise des Fibrinogenmangels betrachtet wird, liegt es nahe, eine in diesem Zusammenhang beobachtete gesteigerte fibrinolytische Aktivität als Reaktion des Körpers auf die massive Fibrinthrombenbildung zu erklären. Auch Schneider (144a) rechnet mit dem reaktiven Einsetzen einer Fibrinolyse nach Fibrinverschlüssen.

HYPOFIBRINOGENÄMIE UND INTRAUTERINER FRUCHTTOD.

Hypofibrinogenämie bei intrauterinem Fruchttod ist seit 1950, als Weiner und seine Mitarbeiter (176) zum ersten Mal darüber berichteten, von verschiedenen Autoren beschrieben worden (40, 54, 57, 112, 114, 120, 122, 127).

Wichtig ist, dass es sich in allen diesen Berichten um langdauernde Retention des toten Feten handelte. Sie betrug 5 Wochen bis 5 Monate, bis sich eine hämorrhagische Diathese entwickelte (122, 127, 176). Es waren also immer Fälle vom "macerated-stillborn-type".

Die Symptomatik des Fibrinogenmangels ist hier wesentlich verschieden von der bei vorzeitiger Lösung der Placenta. Bei der letzteren tritt ohne irgendwelche Prodrome plötzlich eine starke Blutung aus dem Geburtskanal auf, gleichzeitig kommt es zu Blutungen aus Verletzungsstellen. Dieser plötzliche Beginn ist so zu erklären, dass die Defibrinierung rasch auf die Lösung der Placenta folgt bzw. parallel mit ihr verläuft (127). Nach langer Retention eines toten Feten in utero äussert sich dagegen die Veränderung im Gerinnungsmechanismus zunächst durch Blutungen unter die Haut, in die Muskulatur und von den Schleimhäuten. Meist beobachten die Patientinnen an sich als erstes blaue Flecken, ohne dass sie ein Trauma erlitten haben, und starkes Zahnfleischbluten. Ratnoff (120) und Reid (127) berichten von ihren Patientinnen, dass sie morgens mit dem Mund voll Blut erwachten. - Bei der Ausstossung der toten Frucht kommt es dann ebenfalls zu schweren Blutungen aus dem Geburtskanal.

Die Gerinnungsstörung beruht hier neben dem Mangel an Fibrinogen auf einer Abnahme der gleichen Gerinnungsfaktoren wie bei Hypofibrinogenämie nach vorzeitiger Lösung der Placenta (57).

Aus den beschriebenen Beobachtungen ist zu schliessen, dass sich das Krankheitsbild langsam entwickelt. Hierüber führte Ratnoff (114) Untersuchungen durch. Er verfolgte bei Patientinnen mit retiniertem toten Kind den Fibrinogenspiegel. Auf einen Fall will ich kurz eingehen: Die Blutkontrollen wurden ab der dritten Woche nach dem Absterben des Kindes vorgenommen. In den nächsten 6 Wochen beobachtete man einen ständigen Abfall der Fibrinogenwerte, die in den darauffolgenden Wochen noch stärker sanken. Um die 9. Woche betrug

der Fibrinogenspiegel nur noch 116 mg %, die Thrombocyten waren etwas herabgesetzt. Auf Fibrinogengabe stieg die Fibrinogenkonzentration an, war aber nach 18 Stunden bereits auf den alten Wert abgesunken. 5 Stunden nach der Geburt war der tiefste Wert erreicht, gleichzeitig war gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachweisbar. Die Normalisierung trat spontan ein.

Die Ursache für den Fibrinogenmangel bei intrauterinem Fruchttod ist noch nicht geklärt. Die Ansichten sind sehr geteilt.

Da verschiedene Berichte - wie auch der erste von Weiner (176) - im Zusammenhang mit Rh - Inkompatibilität erschienen, glaubte man zunächst, dass die Rh - Sensibilisierung der Mutter die spezifische Ursache sei. Heute weiss man jedoch, dass die Ätiologie des Fruchttodes keine Rolle für die Entwicklung des Krankheitsbildes spielt. Ratnoff (114) berichtet z.B. über Hypofibrinogenämie bei Rh-positiven Patientinnen.

Unger (169) fand für die verstärkte Fibrinolyse bei intrauterinem Fruchttod durch Rh - Sensibilisierung eine Erklärung, indem er nachweisen konnte, dass durch Antigen-Antikörper-Reaktionen Profibrinolysin zu Fibrinolysin aktiviert werden kann. Es ist möglich, dass dieser Prozess doch zusätzlich einen Fibrinogenmangel bei Rh-Inkompatibilität verstärken kann.

Zur Erklärung der Hypofibrinogenämie werden die bereits ausgeführten Theorien herangezogen:

- a) Fibrinogenmangel durch Leberschädigung
- b) Defibrinierung durch thromboplastische Substanzen
- c) Fibrinogenzerstörung durch fibrinolytische Vorgänge

Als wichtigstes Moment in der Pathogenese wird die Autolyse des Feten angesehen, die während einer sehr langen Retention bis zur Verflüssigung fortschreiten kann (127). Bei Patientinnen, die keine Hypofibrinogenämie entwickelten, wurde beobachtet, dass Placenta und Fetus als unversehrte Masse im Uterus retiniert worden waren (72).

Zu b) Frick (40) neigt zu der Ansicht, dass der kindliche Tod zu Abruptio placentae führt und auf diese Weise hoch aktives thromboplastisches Material in den Kreislauf gelangt. Hiermit ist aber nicht die langsame Entstehung der Hypofibrinogenämie zu erklären, eher dagegen mit der Vorstellung von Ratnoff und Pritchard (114), Murphy (93) und Klein (73). Sie glauben, dass bei der Autolyse der Placenta und des Feten thromboplastisches Material entsteht. Ratnoff betont, dass dieser Prozess langsam vor sich geht.

Zu c) Dagegen vermuten Schneider (144a) und Weiner (176), dass neben thromboplastischem Material auch fibrinolytische Substanzen in den Kreislauf gelangen. Schneider erklärt den Vorgang so, dass nach dem Tod des Kindes ein Teil der Placenta zugrunde geht, während der andere erhalten bleibt. Substanzen aus der degenerierenden Placenta gelangen in den Blutstrom des "überlebenden" Placentaanteiles und damit in den mütterlichen Kreislauf, wo sie Defibrinierung und auch fibrinolytische Vorgänge auszulösen vermö-

gen.

Beller (167) glaubt, dass der Fibrinogenmangel die Folge gesteigerter fibrinolytischer Aktivität ist: "Beim "macerated stillborn-type" ist die Fibrinolyse der ätiologische Faktor. Die Fermentaktivierung kann so stark sein, dass auch zugeführtes Fibrinogen abgebaut wird." Über eine erhöhte Fibrinolyse wird jedoch uneinheitlich berichtet. Ratnoff (122) glaubt nicht, dass sie der Mechanismus der Hypofibrinogenämie bei intrauterinem Fruchttod ist, da er unter 6 Fällen trotz mehrwöchiger Beobachtung nur bei einem gesteigerte fibrinolytische Aktivität fand.

Auch hier spricht die Tatsache, dass neben dem Fibrinogen auch andere Gerinnungsfaktoren herabgesetzt sind, gegen die Fibrinolyse als alleinige Ursache.

Hypofibrinogenämie wurde in einigen Fällen nach dem Absterben des Kindes ohne Retention der toten Frucht beobachtet (52, 134, 136, 171). Bei den von Veprovsky (171) und Heaton und seinen Mitarbeitern (52) beschriebenen Patientinnen entwickelte sich die Hypofibrinogenämie um die 22. Schwangerschaftswoche. Sie glauben, dass es sich hierbei um den frühesten Zeitpunkt eines Fibrinogenmangels in der Schwangerschaft handelt.

HYPOFIBRINOGENÄMIE UND FRUCHTWASSEREMBOLIE.

1941 beschrieben Steiner und Lushbaugh (160) das Syndrom der Fruchtwasserembolie an acht Fällen. Während oder kurz nach der Geburt war ein plötzlicher Schock und darauf der Tod der Patientin eingetreten. Die Sektion ergab Embolie der Lunge mit Fruchtwasserbestandteilen, vor allem mit Meconium. Die Autoren glaubten, mit diesem Krankheitsbild die Ursache für eine Reihe unklärbarer Todesfälle bei der Geburt gefunden zu haben.

Es gelang ihnen, im Tierversuch durch intravenöse Injektion von Fruchtwasser das Syndrom mit den gleichen klinischen und pathologisch - anatomischen Zeichen zu erzeugen, wie sie beim Menschen beobachtet wurden.

Das wichtigste Symptom ist der schwere Schock, den Steiner und Lushbaugh als "anaphylactoid reaction" erklärten. Das wurde später in der Literatur zu "anaphylactic" verfälscht (24, 130) und war damit Anlass zu Missverständnissen.

Begünstigende Faktoren für das Zustandekommen der Fruchtwasserembolie sind nach Steiner und Lushbaugh: tetanische Uteruskontraktionen, intrauteriner Fruchttod, übermässige Grösse des Kindes, fortgeschrittenes Alter der Mutter, Meconium im Fruchtwasser. Meist sind Vielgebärende betroffen.

Wille (177) beschreibt die Symptome der Fruchtwasserembolie folgendermassen: "Meist bei völlig normalen Geburtsverläufen und nach normaler Schwangerschaft treten sensationelle klinische Erscheinungen im Anschluss an den Blasensprung und im Verlauf einer Periode besonders starker Wehentätigkeit ein. Sie erinnern an

einen eklamptischen Anfall, ohne dass vorher präeklaptische Zeichen wie Hypertension, Albuminurie, Ödeme oder eines der zahlreichen subjektiven Symptome bestanden hätten."

Ganz sicher ist die Diagnose der Fruchtwasserembolie erst durch die Sektion zu stellen und zwar mit einer mikroskopischen Untersuchung. In den Kapillaren und Arteriolen der Lunge finden sich die charakteristischen Elemente des Fruchtwassers: Epidermisschüppchen, Mekonium, Schleim, selten Lanugohaare. Es muss also Fruchtwasser in den Kreislauf gelangt sein. Voraussetzung hierfür ist der Blasensprung. Allerdings wurde auch schon von zwei Fällen berichtet, in denen die Fruchtwasserembolie bei intakter Fruchtblase eintrat (85).

Aus dem Ort, an dem Fruchtwasserteilchen gefunden wurden, versuchte man auf den Weg zu schliessen, den sie beim Eindringen in den Kreislauf nehmen. So untersuchten Leary und Hertig (78) 14 Fälle, in denen Schuppenzellen in den Eihäuten und der Placenta die Gegenwart von Fruchtwasser anzeigten. In 9 Fällen lagen die Zellen zwischen Amnion und Chorion, in zwei Fällen in einem randständigen Blutgerinnsel, einmal in der Decidua am Placentarand und einmal in den deciduellen Sinusoiden auf der mütterlichen Seite. In einem weiteren Fall fanden sie Schuppenzellen an allen drei Orten zugleich: zwischen Amnion und Chorion, in einem Randhämatom und in den deciduellen Sinusoiden.

Landing (75) untersuchte, inwieweit uterine Faktoren eine Rolle spielen. Er kommt zu dem Schluss, dass Fruchtwasser nur über uterine oder placentare Gefässe, die abnorm geöffnet sind, in den Kreislauf eindringen kann. Das wäre also bei vorzeitiger Lösung der Placenta, Kaiserschnitt, Uterusruptur und bei Placenta accreta der Fall.

Reid und seine Mitarbeiter (128) erwägen die Möglichkeit, dass das Fruchtwasser durch die endocervikalen Gefässe in den mütterlichen Kreislauf gelangen könnte. Die Cervix ist vor und während der Geburt in das untere Uterinsegment eingeschlossen, also auch die endocervikalen Gefässe, die von den Eihäuten bedeckt sind, solange diese intakt sind. Bei vorzeitigem Blasensprung sind sie jedoch schutzlos dem Eintritt von Fruchtwasser preisgegeben.

Martin und Fanger (86) glauben, dass bei einem von ihnen beobachteten Fall von Insertio velamentosa das Fruchtwasser durch einen Einriss in den Membranen an der Stelle der Insertion aus dem Eisack gelangen konnte.

Sicherlich wird die Entwicklung einer Fruchtwasserembolie durch eine stürmische Geburt begünstigt (72, 128). Es ist von Bedeutung, dass - wie auch Kinch (72) betont - in einer grossen Anzahl der Fälle von Fruchtwasserembolie die Patientin Wehenmittel erhalten hatte.

Bei verschiedenen Patientinnen mit Fruchtwasserembolie wurde eine abnorme Blutungsneigung beobachtet (19, 32, 75, 123, 128, 130, 175).

Weiner und Reid (175) geben 1950 eine Übersicht über 22 Fälle von Fruchtwasserembolie. 7 Patientinnen starben während der Entbindung ganz plötzlich im Schock, 13 kamen später ad exitum, nachdem sie teilweise starke Blutung aus dem

Geburtskanal, teilweise eine allgemeine hämorrhagische Diathese entwickelt hatten. Weiner und Reid führten die schweren Erscheinungen darauf zurück, dass mit dem Fruchtwasser thromboplastische Substanzen in den Kreislauf gelangten, die das Blut defibrinierten, also UNGERINNBAR machten.

Weitere Fälle von Ungerinnbarkeit des Blutes in Verbindung mit Fruchtwasserembolie, deren Diagnose durch die Sektion bestätigt war, werden 1952 von Ratnoff und Vosburgh (123) und Eames (32) berichtet. 1953 beschreiben Reid, Weiner und Roby (130) eine Patientin, von der sie glauben, dass sie die erste mit Fruchtwasserembolie und nachgewiesenem Fibrinogenmangel sei, die überlebte. An anderer Stelle (128) berichten sie über vier weitere Patientinnen, die ebenfalls am Leben erhalten wurden. Allerdings wird in der Literatur bezweifelt, dass es sich hier wirklich um Fruchtwasserembolie gehandelt hat, da die Diagnose nicht durch Autopsie bestätigt werden konnte.

Die Frage ist nun, ob Fruchtwasser tatsächlich Defibrinierung hervorzurufen vermag.

Wille (177) erwähnt, dass Bondi schon 1903 eine gerinnungsfördernde Wirkung des Fruchtwassers festgestellt habe. Reid, Weiner und Roby (129) verkürzten mit Fruchtwasser die Gerinnungszeit von hämophilem Blut von 54 auf 4 Minuten. Sie wiesen ferner nach, dass Fruchtwasser in Gegenwart von Ca-Ionen Prothrombin in Thrombin verwandelt. Es hat also die gleichen Eigenschaften wie Thromboplastin, woraus man schliesst, dass es Thromboplastin selbst enthält. Szirmai (164) hatte die gleichen Versuchsergebnisse wie Reid und seine Mitarbeiter.

Wille (177) entnimmt seinen Gerinnungsversuchen mit verdünntem Fruchtwasser, dass in vitro 1 ccm unverdünntes Fruchtwasser 10 l Blut innerhalb einer Minute zu koagulieren vermag. Er schliesst daraus, dass auch wenig Fruchtwasser in vivo das Fibrinogen völlig aus dem Kreislauf entfernen kann, da ausserdem kaum Inhibitoren vorhanden seien.

Frick (40) lehnt die Defibrinierungstheorie bei der Fruchtwasserembolie ab, da es einerseits vorgekommen sei, dass die Eisäcke intakt waren, andererseits das Fruchtwasser eine zu geringe thromboplastische Aktivität habe.

Selbst wenn Fruchtwasser tatsächlich nur eine geringe thromboplastische Wirkung hat oder in geringen Mengen in den Kreislauf kommt, so ist doch auch hier zu bedenken, dass die Empfindlichkeit gegen Thromboplastin in der Schwangerschaft bedeutend erhöht ist (88, 141). Howell (59) schliesst ferner aus Tierversuchen, dass im normalen Organismus der Thrombokinaspiegel nahe der Konzentrationsgrenze liegt, bei der eine Gerinnung eintritt. Eine geringe zusätzliche Menge an Thrombokinasen - vielleicht genügen auch Akzeleratoren - leitet die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin ein und verlängert die Gerinnungszeit.

Auch Schneider (143) steht der Theorie, dass die Ursache einer Gerinnungsstörung bei Fruchtwasserembolie Defibrinierung sei, zurückhaltend gegenüber.

Er beobachtete in Versuchen an Hunden, dass nach experimentellem Meconium-Embolie-Schock das Blut ungerinnbar wurde, aber die Plasma-

komponenten der Gerinnung nicht verbraucht waren. Fibrinogen, Prothrombin, Ac-Globulin fand er in voller Konzentration. Dagegen war im Blut Heparin. Erzeugte er aber den Schock durch Fibrinembolie, so wurde das Blut auch ungerinnbar, aber die Gerinnungsfaktoren waren verbraucht und Heparin nicht nachweisbar. - Schneider betont jedoch, dass der Nachweis von Heparin bei menschlicher Fruchtwasserembolie erst erbracht werden müsste.

Wie bei der vorzeitigen Placentalösung und dem intrauterinen Fruchttod wird auch im Zusammenhang mit Fruchtwasserembolie über gesteigerte fibrinolytische Aktivität berichtet (19, 24, 122, 123, 130), die man auf verschiedene Weise zu erklären versucht.

1. Hängt die vermehrte Fibrinolyse mit dem Eindringen des Fruchtwassers in den Kreislauf zusammen?

Reid, Weiner, Roby (129) und Szirmai (164) konnten im Fruchtwasser keine fibrinolytische Aktivität nachweisen.

Albrechtsen und Trolle (3) fanden bei normalen Schwangerschaften im Fruchtwasser in grossen Mengen eine Plasminogenaktivatorvorstufe und Inhibitoren des fibrinolytischen Systems. Auch sie konnten weder Fibrinolysin selbst feststellen noch Profibrinolysinaktivatoren. - Ihrer Ansicht nach besteht jedoch die Möglichkeit, dass unter pathologischen Verhältnissen der Proaktivator in den Aktivator umgewandelt werden kann und dann im Kreislauf zu vermehrter Fibrinolyse führt.

2. Frich und McKelvey (40) erklären die gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei Fruchtwasserembolie mit dem Schock, der sich auf die Embolie mit Fruchtwasser-
teilchen entwickelt.
3. Reid, Weiner und Roby (130) nehmen an, dass die von ihnen bei Fruchtwasser-
embolie beobachtete Fibrinolyse die Reaktion des Körpers auf die intravaskuläre
Fibrinablagerung war.

Nach den Erfahrungen in Tierversuchen, dass schnelle Injektion grosser Mengen von Fruchtwasser den Tod des Tieres, langsames Einströmenlassen einer geringeren Dosis dagegen Ungerinnbarkeit des Blutes zur Folge hat, schlagen Reid, Weiner und Roby (128, 130) vor, die Bezeichnung "Fruchtwasserembolie" in "Fruchtwasser-
infusion" umzuändern. Denn wahrscheinlich sei auch beim Menschen die Menge und die Einströmungsgeschwindigkeit des Fruchtwassers für den klinischen Verlauf ausschlaggebend: entweder plötzlicher Tod oder Defibrinierung des Blutes mit schwerer postpartaler Blutung, an der die Patientin ebenfalls ad exitum kommen kann. - Mit der Benennung "Fruchtwasserinfusion" sei jedenfalls die Annahme vermieden, dass der Tod ausschliesslich die Folge der mechanischen Blockade der Lungengefässe sei.

Abseits von den ausgeführten Theorien stehen Hunter und seine Mitarbeiter (61) mit ihren Versuchsergebnissen, die ich kurz erwähnen will. Hunter injizierte zwei trächtigen Kaninchen die volle Menge ihres Fruchtwassers. Einmal war es klar und wurde rasch injiziert, im zweiten Fall war es stark mekoniumhaltig und wurde langsam infundiert. Beide Tiere überlebten mit völlig normaler Gerinnungszeit. Hunter schliesst daraus, dass beim trächtigen Kaninchen Fruchtwasserinfusion weder die Ursache für plötzlichen Tod sei noch zur Entwicklung einer Afibrinogenämie beitrage.

Es ist aber zu bedenken, dass die Versuche nur an zwei (!) Kaninchen durchgeführt wurden und das für gültige Schlüsse sicherlich nicht ausreicht. Auch sprechen die Berichte aus der Literatur über Fruchtwasserembolie beim Menschen und im Tierexperiment (24) gegen seine Ergebnisse.

Mallory (84) und seine Mitarbeiter und Landing (75) betonen, dass Fruchtwasserembolie nur in einem geringen Prozentsatz für den Tod der Mutter bei der Geburt verantwortlich sei. Sie stehen damit im Gegensatz zu der ursprünglichen Annahme Steiners und Lushbaughs.

HYPOFIBRINOGENÄMIE UND TOXÄMIE.

Die Gerinnungsverhältnisse liegen bei toxämischen Schwangerschaften anders als bei normalen. Umfangreiche Untersuchungen wurden von Vara (170, 170a) durchgeführt.

Der Fibrinogengehalt ist gegenüber der normalen Schwangerschaft erhöht. Vara fand in der 39. Schwangerschaftswoche folgende Durchschnittswerte:

Gesunde Schwangere 533 mg%; Leichtere Toxämien 551 mg%; Eklampsismus 604 mg%. Der Grund hierfür soll in einer vermehrten Kapillardurchlässigkeit liegen. Das kleinmolekulare Albumin tritt aus, womit sich der Anteil des Fibrinogens im Blut erhöht. Bei leichteren Toxämien tritt die Steigerung kaum ein; wahrscheinlich ist das die Folge einer Fibrinolyse.

Während und nach der Geburt findet Vara eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration, im Gegensatz zu gesunden Gebärenden, bei denen sie zur Zeit der Geburt ansteigt. Mittelwerte unmittelbar post partum: Gesunde Gebärende 578 mg%; Leichtere Toxämien 514 mg%; Eklampsismus 559 mg%.

"Bei der Toxämie produziert die Leber also nicht genügend Fibrinogen, oder es wird sub partu aufgebraucht bzw. eliminiert." Vara bringt den Fibrinogenabfall in Zusammenhang mit der Thrombocytenzahl, die ebenfalls gegenüber normaler Schwangerschaft verändert ist. Die Abnahme der Thrombocyten während und nach der Geburt bei Gesunden tritt bei leichten Toxämien nicht ein, bei schweren Toxämien ist die Thrombocytenzahl sogar stark erhöht. Mit der Bildung von Thromboplastin beim Zerfall von Thrombocyten und der sich daraus ergebenden erhöhten Gerinnungsneigung erklärt Vara den erniedrigten Fibrinogenwert während der Geburt. - Am 4. Puerperaltag sind die Fibrinogenwerte

bei Gesunden ungefähr auf den Wert in der 39. Schwangerschaftswoche abgefallen, bei Toxämien jedoch stark darunter: Gesunde 527 mg%; Leichtere Toxämien 488 mg%; Eklampsismus 488 mg%.

Zinser (187) findet die Schwangerschaftstoxikosen die Fibrinogenwerte sehr schwankend, meist jedoch übereinstimmend mit denen bei normaler Spätschwangerschaft. Nach Szirmai (165) zeigt der grössere Teil der Schwangerschaftstoxikosen eine Hyperkoagulabilität.

Vara (170, 170a) betont, dass Patientinnen, die neben einer Toxämie eine vorzeitige Lösung der Placenta entwickeln, besonders gefährdet sind. Der Gehalt der Placenta an Thromboplastin ist bei Toxämien wahrscheinlich gegenüber der physiologischen Erhöhung in der Schwangerschaft nochmals vermehrt. Es kommt dann also reichlich Thrombokinase in den Kreislauf, die zu Defibrinierung und Gerinnungsstörung führen kann.

Das ist von grosser Bedeutung, denn die Verbindung von Toxämie und vorzeitiger Lösung der Placenta wird sehr häufig beobachtet. Essen - Möller hatte schon 1913 die Vermutung ausgesprochen, dass hier ein Zusammenhang besteht, ebenso später Williams (178) und Kellogg (70).

Sexton und seine Mitarbeiter (154) untersuchten 476 Fälle von vorzeitiger Lösung der Placenta, davon waren 42 % toxisch. Nach seinen Ergebnissen steigt mit der Schwere der Toxämie die Gefahr, dass eine vorzeitige Lösung hinzutritt.

Reid (126) konnte dagegen keinen Parallelismus zwischen Abruptio placentae und Toxämie vom klinischen Standpunkt aus feststellen. Ein Teil der Patientinnen war ganz offensichtlich frei von Toxämie, während andere die Lösung der Placenta zu einem Zeitpunkt entwickelten, zu dem normalerweise keine Toxämie auftritt, nämlich zwischen der 25. und 30. Schwangerschaftswoche. Er betont, dass 50 bis 75 % der Patientinnen mit Abruptio keine Hypertension oder Proteinurie haben. Letztere sei auch kein Beweis für eine Toxämie, da sie durch verborgene Blutungen unbekannter Ätiologie hervorgerufen sein kann.

In der Literatur wird über Hypofibrinogenämie im Zusammenhang mit schwerer Toxämie berichtet, was nach den ausgeführten Gerinnungsverhältnissen bei dieser Schwangerschaftskomplikation verständlich wird. "Schwere Toxämie" ist hier als Eklampsismus beziehungsweise Eklampsie aufzufassen, denn in den beschriebenen Fällen wird von erhöhtem Blutdruck, Ödemen und pathologischen Urinbefunden (Albuminurie, granulierte Zylinder) berichtet.

In den Fällen von Hypofibrinogenämie bei Präeklampsie und Eklampsie (30, 50, 67, 93, 109, 136, 173, 178) war zum Teil gleichzeitig eine vorzeitige Lösung der Placenta vorhanden. Pritchard und seine Mitarbeiter (115) beschreiben drei Patientinnen mit Eklampsie, die verlängerte Gerinnungszeit, Thrombocytopenie und Hämolyse zeigten.

Schneider (137) versucht, die Entstehung der Eklampsie mit dem Einstromen von Thromboplastin in den Kreislauf zu erklären. Eklampsie tritt häufig mit vorzeitiger Lösung der Placenta auf, die über den Prozess der Autoextraktion und Thromboplastineinschwemmung im Körper Fibrinembolie erzeugen kann. Autoex-

traktion und Fibrinembolie treffen infolgedessen auch mit Eklampsie zusammen. Schneider stellt die Hypothese auf, dass Eklampsie die Folge intravasaler Fibrinablagerung ist.

Schneider erwähnt aber auch die Möglichkeit, dass noch andere Substanzen, die mit der Autoextraktion in den Kreislauf gelangen, beteiligt sein können. So injizierten Chesley und Alter (23) Hunden und Kaninchen gereinigte und gefilterte Placentaextrakte. Die Folge: erhöhter Blutdruck, Proteinurie, Oligurie, Ödeme, Konvulsionen, Tod. Dass hier die toxische Substanz nicht Thromboplastin gewesen sei, schlossen sie daraus, dass Thromboplastin nicht filtrierbar ist und sie Fibrinthromben nur selten fanden.

Für Schneiders Hypothese würde die Tatsache sprechen, dass im Tierversuch durch Thromboplastininfusion die bei eklamptischen Patientinnen beobachteten Befunde an Leber und Nieren erzeugt wurden (109).

Die Ansichten über Schneiders Auffassung von der Eklampsiegenese sind sehr geteilt.

Maeck und Zilliacus (83) sind geneigt, ihr zuzustimmen. Sie behandelten die Schwangerschaftstoxämie erfolgreich mit Heparin.

McKay und seine Mitarbeiter (82) betrachten eine intravaskuläre Fibrinablagerung als die Ursache der Nekrose und Blutung bei Eklampsie, der beidseitigen Nierenrindennekrose und der Hypophysennekrose. Bei diesen Patientinnen tritt ein Fibrinogenmangel auf.

Nach Ratnoff (122) sind schwere Präeklampsien und Eklampsien häufig von hämostatischen Defekten begleitet: Verlängerung der Gerinnungszeit, verlängerte Gerinnung einer Mischung von Thrombin und oxaliertem Plasma, Thrombocytopenie. Die letztere spielt seiner Ansicht nach eine wichtige Rolle in der Entstehung cerebraler Blutungen bei der Eklampsie.

Weiterhin halten es Jürgens und Stein (65) für möglich, "dass das Wesen der Eklampsie auf einem latenten Stadium der 1. Phase des koagulopathischen Syndroms beruht". Auch Käser (67) erwägt die Möglichkeit einer Thromboplastinwirkung, vermutet aber noch die Mitbeteiligung anderer Faktoren. Hierbei denkt er an eine Leberschädigung.

Dagegen lehnen Butler, Taylor und Graff (21) die Thromboplastintheorie der Toxämiegenese ab. Grund hierfür ist ihre Erfolglosigkeit in der Behandlung der Toxämie mit Heparin im Gegensatz zu Maeck und Zilliacus. Wahrscheinlich sind weder aus dem einen noch dem anderen Ergebnis gültige Rückschlüsse zu ziehen. Es könnten z.B. verschiedene Phasen erfasst worden sein, womit sich die gegensätzlichen Resultate erklären liessen.

Hegetschweiler (53) beschreibt zwei Patientinnen mit einem Eklampsiesyndrom nach normaler Schwangerschaft und Spontangeburt, die an Niereninsuffizienz ad exitum kamen. Sie zeigten Zeichen von Toxämie, intravasaler Gerinnung, hämorrhagischer Diathese und Hämolyse. Hegetschweiler spricht von einem "postpartualen Thrombose- und Eklampsiesyndrom", dessen

Verlauffer in vier Phasen einteilt.

1. Resorptionsphase: Thromboplastin geht in den Kreislauf über. Voraussetzung hierfür ist ein retroplacentares Hämatom oder Placentarpolypen.
2. Thrombosephase: Durch schwere ischämische Nekrose der Leber werden toxische Abbauprodukte frei, die in der
3. Phase der Nierenschädigung zur Proteinnephrose (lower nephron nephrosis) führen: Albuminurie, Oligurie, Anurie.
4. Phase: Letale Urämie.

Anfälle traten in den ersten Tagen nach der Entbindung auf, sie konnten also nicht durch die Leber- oder Nierenschädigung verursacht sein. Hegetschweiler betrachtet sie "als selbständiges, parallel zu den anderen Organveränderungen verlaufendes Symptom".

Zusammenfassend zitiere ich Wille (178): "Ein bisher noch ungeklärtes Problem ist die Frage des Zusammenhanges zwischen Defibrinierung und Eklampsie. Die auffallende Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik hat verschiedene Autoren veranlasst, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden geburtshilflichen Komplikationen anzunehmen, zumal sich auch vielfach pathologisch-anatomische Gemeinsamkeiten ergaben. Diese Auffassung ist jedoch auf grossen Widerspruch gestossen und bedarf zu ihrer Klärung weiterer Untersuchungen... Trotz der vielen übereinstimmenden Befunde steht man einer Verschmelzung beider Krankheitsbilder noch sehr zurückhaltend gegenüber, zumal die für die Defibrinierung typischen Befunde bei den meisten Fällen von Eklampsie fehlen.

Zweifellos bestehen jedoch Zusammenhänge zwischen organischen Veränderungen bei der Eklampsie und Störungen der Blutgerinnung. Gegen eine Verschmelzung beider Krankheitsbilder lassen sich dagegen zu viele Bedenken geltend machen, so dass eine Abtrennung dieses Syndroms von der Schwangerschaftstoxikose ratsam erscheint. Das von Hegetschweiler beschriebene und pathologisch-anatomisch gut umrissene "postpartuale Thrombose- und Eklampsiesyndrom" wird als selbständiges Krankheitsbild neben der Eklampsie bestehen können, ohne dass es nötig wird, die bisherigen Vorstellungen von der Eklampsiegenese umzustossen."

Ausser bei den beschriebenen geburtshilflichen Komplikationen wurde eine Hypo- oder Afibrinogenämie beobachtet

1. bei Placenta praevia
2. nach manueller Placentalösung
3. bei Placentarest mit starker postpartuarter Blutung
4. nach reichlicher Infusion von Dextran
5. bei Blasenmole
6. nach Sectio, Forceps, bei Platzbauch und nach anscheinend normaler Geburt.

Zu 1. Hypofibrinogenämie bei Placenta praevia. Wie schon erwähnt kann nach Schneider (138) - Stamm (159) und Beller (12) vertreten die gleiche Ansicht - dieses Krankheitsbild nicht zustande kommen, da hier die Voraussetzung für die Autoextraktion von Thromboplastin nicht gegeben sei. Da das Blut frei abfließen kann, entsteht kein retroplacentares Hämatom, in dem sich ein Überdruck entwickelt. - Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass ein Fibrinogenmangel bei Placenta praevia durch einen anderen Mechanismus hervorgerufen sein könnte. Ich fand nämlich einige Berichte über Hypofibrinogenämie bei Placenta praevia.

Bereits Jervell (64) erwähnt zwei Fälle von Placenta praevia, bei denen das Genitalblut nicht gerann. - Ein weiterer Fall wird von Rocker (131) beschrieben. Er betont allerdings auch, dass bis zu dem Zeitpunkt seines Berichtes (1956) in der britischen Literatur noch kein solcher Fall vorgelegen habe. Die Diagnose wurde bei seiner Patientin durch eine Sectio verifiziert. Da die Amnionhöhle intakt war, erwägt Rocker die Möglichkeit, dass der massive Blutverlust allein der Grund für die erworbene Afibrinogenämie sein konnte, ein Vermutung, die schon von Henkel (55) ausgesprochen wurde. Auch Runge und Hartert (133) betonen, dass schwere Atonie oder ein Cervixriss mit starker, anhaltender Blutung durch Verminderung des Fibrinogens in der Thrombocyten sekundär die Gerinnungsfähigkeit herabsetzen kann.

Ferner bringen Lang Phillips und ihre Mitarbeiter (76) einen Fall von zentraler Placenta praevia, bei dem sie eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachweisen konnten.

Zu 2. Hypofibrinogenämie nach manueller Placentalösung wird von Jürgens und Stein (65) beschrieben. Als Ursache sehen sie eine Thromboplastineinschwemmung in das Blut der Patientin an. Es handelt sich also im Prinzip um den gleichen Vorgang wie bei vorzeitiger Placentalösung. Klinisch zeigte die Patientin tonisch-klonische Krämpfe und Kreislaufkrisen, pathologisch-anatomisch eine Sinusthrombose, Uterinvenenthrombose und Thromboembolien der Lungenschlagadern.

Auch Lang Phillips (76) hatte einen Fall von Afibrinogenämie bei manueller Placentalösung. Eine weitere Patientin wird von Brandt-Nielsen und Poulsen (20) beschrieben. Sie glauben, dass hier die Hypofibrinogenämie durch Plasminaktivatoren verursacht wurde, die durch Gewebsläsionen in das Blut gelangten.

Runge und Hartert (133) schlagen jedoch vor, wenn keine Zeichen für eine spontane Lösung vorhanden sind, die Placenta gleich manuell zu lösen statt einen Credé zu versuchen. Das sei - wie sie an einem Fall erfahren - schonender für die Patientin.

Zu 3. Die gleichen Autoren (133) beschreiben eine Patientin, bei der ein Placentarest eine starke postpartuale Blutung hervorgerufen hatte. Es handelte

sich hier um einen Placentapolypen. Sie betrachten diesen Fall als Beweis dafür, "dass ein verhältnismässig kleiner Placentarest, der von sich aus nicht für eine Blutung verantwortlich sein kann, diese jedoch durch eine Störung des Gerinnungsmechanismus herbeizuführen vermag." Sie glauben auch, dass er zusätzlich eine Endometritis verursache, wodurch die Heilung der Schleimhaut aufgehalten und auch andere Placentagefässe wieder eröffnet werden können. Ihrer Ansicht nach ist hierin die Ursache für das meist späte Einsetzen postpartuarter Blutungen zu suchen. Sie vermuten auch, dass hierbei häufiger als nachweisbar eine verminderte Gerinnungsfähigkeit vorhanden sei.

Auch Kinch (72) hat die Auffassung, dass die verzögerte oder späte postpartuale Blutung - zwischen dem 6. und 12. Tag post partum - mit der Retention nekrotischer Decidua oder Placentareste verbunden sei. Nach seinen Erfahrungen sind Gerinnungsdefekte auch nur mit diesem Typ der postpartualen Blutung verbunden, da hier die Voraussetzung für die Autoextraktion in das mütterliche Blut gegeben sei.

Paxson (111) erwähnt 5 Fälle von postpartuarter Blutung mit Gerinnungsdefekten bei retinierten Placentaresten.

Zu 4. Störung des Gerinnungsmechanismus nach Dextran-Infusionen. Scott (149) machte als erster hierauf aufmerksam. Er stellte fest, dass von 8 Fällen mit Gerinnungsstörungen 7 erst nach 1951 aufgetreten waren. Dieser Zeitpunkt fällt mit der Einführung makromolekularer Blutersatzmittel zusammen. Die Untersuchung ergab, dass 6 Patientinnen durchschnittlich etwas mehr als zwei Liter Dextran erhalten hatten. In dem einen Fall trat eine erhebliche Abnahme der Gerinnungsfähigkeit innerhalb 15 Minuten ein, in denen 570 ccm Dextran infundiert wurden. Bei einer anderen Patientin trat der Gerinnungsdefekt nach 2,8 l Dextran ein. Scott betont, dass Dextran allein wahrscheinlich nicht eine klinisch manifeste Gerinnungsstörung verursachen kann, jedoch bei Patientinnen, die bereits eine leichte Hypofibrinogenämie haben, dazu führen kann, dass der Schwellenwert für eine schwere Blutung erreicht wird. Die Ursache für diese Wirkung des Dextrans ist noch nicht bekannt. In Frage kommen folgende Möglichkeiten: 1. Einfache Verdünnung des schon verminderten Fibrinogengehaltes. 2. Dextran wirkt katalytisch auf den Vorgang der Fibrinablagerung. 3. Eine Fibrinogen - Dextran - Verbindung.

Auch Käser (67) und Niesert (101) warnen vor Blutersatzmitteln, da sie den Gerinnungsmechanismus stören.

Zu 5. Blasenmole wird in der Literatur immer wieder als eine Komplikation genannt, bei der Afibrinogenämie auftritt. Es werden aber nur zwei Fälle gebracht. Puder (116) erwähnt einen leichteren Fall von Hypofibrinogenämie bei Blasenmole. Bei dem zweiten Fall von McKay und seinen Mitarbeitern (82) lag gleichzeitig eine schwere Eklampsie vor. Schneider (144a) erklärt auch hier den Mechanismus mit der Autoextraktion von Gewebs-

thromboplastin. Er stellt sich den Vorgang so vor, dass von Zeit zu Zeit Substanzen aus degenerierenden Teilen der Blasenmole in die intervillösen Räume der übrigen Blasenmole gelangen und dass damit die Verbindung zum Kreislauf hergestellt ist.

Zu 6. Hypofibrinogenämie wird auch im Zusammenhang mit Zangengeburtten berichtet (52, 71) die aber wahrscheinlich nicht ursächlich beteiligt waren, denn einmal lag gleichzeitig eine Präeklampsie, im anderen Fall eine postpartuale Blutung vor. Auch die Berichte über Hypofibrinogenämie bei Sectio (52, 161) sind vielleicht so zu erklären, dass die Blutungstendenz erst bei dem operativen Eingriff voll zur Auswirkung kam.

Schwalm und Mayer (167) erwähnen, dass Afibrinogenämie auch bei echtem Platzbauch auftreten kann.

Runge und Pfau (135) berichten über Defibrinierung nach völlig normaler Entbindung.

Anschliessend möchte ich noch kurz einen Bericht von Muirhead (92) erwähnen, der Gerinnungsstörungen bei unverträglichen Bluttransfusionen beobachtete. In 9 von 37 Fällen entwickelte sich während oder nach der Transfusion ein hämorrhagisches Stadium. Bei einer Patientin wurde ein grosses Beckenhämatom gefunden. Im Tierversuch erzeugten Nelson und seine Mitarbeiter (96) durch Infusion hämolysierten Blutes schwere hämorrhagische Diathesen. Das Blut gerann aber auf Zugabe von Thromboplastin, was gegen einen Fibrinogenmangel spricht. Nach Schneider (144a) kann jedoch bei schweren Transfusionsreaktionen eine Defibrinierung auftreten.

METHODEN ZUR DIAGNOSTIK DER HYPOFIBRINOGENÄMIE.

Bei jeder anomalen Blutung ist an eine Gerinnungsstörung im Sinne einer Hypofibrinogenämie zu denken, also bei Blutungen unter die Haut, aus den Schleimhäuten, anhaltender Blutung aus dem Genitale, die auf die üblichen Mittel nicht sistiert. Allerdings gerinnt nach Untersuchungen von Barnes (7) und Greenberg (46) das erste Blut post partum physiologischerweise nicht.

In der Literatur ist eine Reihe von Möglichkeiten angegeben, wie ein Fibrinogenmangel festgestellt werden kann.

Sie beginnt mit dem "clot observation test", dem die einfache Bestimmung der Gerinnungszeit zugrunde liegt. Er gibt nur eine grobe Orientierung über den Gerinnungsmechanismus, kann aber jederzeit ohne besondere Hilfsmittel durchgeführt werden ("bed-side" Methode). Er wird von Reid, Weiner und Roby (125, 126) angegeben: 5 ccm Blut werden in einem sauberen, trockenen Teströhrchen beobachtet. Normalerweise muss die Gerinnung in 4 bis 7 Minuten eintreten. Pathologisch ist, wenn das Gerinnsel rasch zerfällt oder sich zu einem kleinen Klümpchen zusammenzieht, aus dem die Zellen ausgepresst werden. Wie schon erwähnt, darf hier nicht eine Fibrinolyse mit Hypofibrinogenämie oder umgekehrt verwechselt werden.

Eine modifizierte Gerinnungszeit ist die Rekalzifizierungszeit: das Blut wird bei der Entnahme durch Zusatz von Natriumcitrat - Lösung ungerinnbar gemacht und später die Gerinnung mit Calciumchlorid - Lösung eingeleitet. Die Zeit von der Blutentnahme bis zur Rekalzifizierung soll nicht länger als zwei Stunden betragen (1). Nach Howell werden 0,5 ccm Zitratplasma mit 0,5 ccm einer m/40 CaCl_2 -Lösung versetzt. Die Gerinnung muss innerhalb 90 und 105 Sekunden eintreten.

Nach Ratnoff (122) ist die Gerinnungszeit des Vollblutes nur von Wert, wenn eine Afibrinogenämie vorliegt. Es soll Thrombin zugesetzt werden. Verschiedene Methoden beruhen auf diesem Prinzip. Mit Thrombin wird erstens die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin sehr schnell ausgelöst, zweitens werden gleichzeitig andere Faktoren, z.B. eine Störung in der Thrombinbildung, ausgeschlossen.

Mit Thrombinzugabe arbeiten die Methoden von Bosnes und Sweeney (18), Scott (149) und die Akriothrombinprobe. Die Schnelligkeit der Gerinnungsbildung und die Art des Gerinnsels hängen von der Fibrinogenkonzentration im Plasma ab.

Die beiden ersten Methoden stimmen fast vollständig überein: 0,2 ccm Zitratplasma werden mit 0,2 ccm einer Thrombinlösung (50 bzw. 60 NIH Einheiten Thrombin auf 1 ccm) versetzt. Bei normalem Fibrinogengehalt bildet sich in 5 bis 10 Sekunden ein festes Gerinnsel. Verzögerung der Gerinnung über 15 bis 20 Sekunden hinaus oder Zerfall des Gerinnsels innerhalb 60 Sekunden zeigt Verminderung des Fibrinogens an. Bildet sich in 60 Sekunden überhaupt kein Gerinnsel, so liegt Afibrinogenämie vor.

Scott schlägt für den ungeübten Untersucher vor, eine Kontrollprobe mit Normalblut anzusetzen. Nach Elsner (36) wird die Diagnostik des Fibrinogenmangels noch sicherer, wenn neben dem Thrombin auch Calcium hinzugefügt wird.

Bei der Akriothrombinprobe, die genauso durchgeführt wird wie der Test nach Bosnes und Scott, wird ein Thrombin verwendet, das an Akridin gebunden ist.

Eine weitere halbquantitative Schnellbestimmung stammt von Schneider (144): In 8 Teströhrchen wird eine Verdünnungsreihe von Patientenblut hergestellt, dazu eine Vergleichsserie von normalem Schwangerenblut. Als Verdünnungsmittel wird Ringerlösung verwendet wegen ihres Gehaltes an Ca -Ionen. Es wird nun geprüft, bei welcher höchsten Verdünnung sich noch ein sichtbares Gerinnsel bildet.

Nach Schneider gilt der Titer 800 als Normalwert nahe dem Termin, unter 100 besteht ein Fibrinogenmangel.

Elsner (36) empfiehlt auch hier Zugabe von Thrombin, Schneider dagegen nur, wenn Akzeleratoren merklich herabgesetzt oder Inhibitoren vorhanden sind.

Um die Wirkung von Antikoagulantien und Antithrombin auszuschließen, versetzte Drescher (30) in einem Fall Patientenplasma mit Normalplasma und Thrombinlösung. Die Gerinnung trat in der gleichen Zeit ein wie bei einer Mischung nur aus Normalplasma und Thrombinlösung, womit der Beweis erbracht war, dass der Gerinnungsdefekt nur im Fibrinogenmangel lag.

Bei der von Schulz (145) entwickelten Fibrinogenbestimmungsmethode wird kein Thrombin verwendet. Zitratplasma wird im Wasserbad bei 56°C erhitzt, wo-

bei das Fibrinogen als Fibrin ausgefällt wird. Jetzt wird zentrifugiert und aus der Höhe des Fibrinsedimentes der Fibrinogengehalt des Plasmas abgeleitet. Das Ergebnis ist in ungefähr 15 Minuten erhältlich. - Die Methode wird allgemein angewendet, allerdings kann sie nach Marx (88) bei stark ausgeprägten Pathoproteinämien, die jedoch selten sind, unverwertbar sein.

Eine andere quantitative Methode wird von Glendenning (43) angegeben. Das Fibrinogen wird aus verdünntem Oxalatplasma mit Calciumchlorid und Thrombin als Fibrin ausgefällt. Dann wird es abzentrifugiert, trocken gelöscht und sofort gewogen. Die Fibrinogenkonzentration wird aus der Gleichung $y = 4,3x + 14,6$ berechnet. x ist das Gerinnselgewicht. Fehlergrenzen liegen innerhalb 17 mg%, Ergebnisse innerhalb 30 bis 45 Minuten erhältlich.

Weitere Methoden wurden von Esser und Heinzler (37), Hirsch und Cattaneo (56), Berkēs und seinen Mitarbeitern (16) ausgearbeitet. Die beiden letzten Methoden beruhen auf papierelektrophoretischen Bestimmungen des Fibrinogens, die nach Angabe der Autoren einfach sind und genaue Ergebnisse bringen.

Esser und Heinzler (37) bestimmen den Fibrinogenwert kolorimetrisch. Ihre Untersuchungen zeigen, dass die Ergebnisse mindestens ebenso genau sind wie die gravimetrisch erhaltenen. Die Ausführung ist kurz folgende:

1 ccm Plasma wird mit 1,25 ccm einer 0,5 %igen CaCl_2 -Lösung und ad 50 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Nach Ausfällung des Fibrins im Brutschrank wird zentrifugiert, und das Fibrin, das sich als dünne, weisse Scheibe abgesetzt hat, wird mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gewaschen, um die Ca-Ionen zu entfernen. Dann wird mit Alkohol, Alkohol-Äther-Gemisch und reinem Äther nachgewaschen, und das Fibrin gelöst in 5 ccm einer 1 n NaOH-Lösung. Nach Zugabe von 5 ccm des Biuretreagenzes bestimmt man die Extinktion. Der Fibrinogenwert kann dann in Milligramm-Prozent an einer Eichkurve abgelesen werden.

Ratnoff und Menzie (121) geben eine Methode an, bei der die Auswertung spektrophotometrisch im Vergleich mit einer Standard-Tyrosin-Lösung geschieht. Ergebnisse erhält man ungefähr innerhalb einer Stunde.

Niesert (98) bestimmt den Fibrinogenwert nach Kjeldahl.

Bei der Wahl der Methode zur Fibrinogenbestimmung ist zu bedenken, dass es für die Praxis, vor allem im Hinblick auf die Therapie, weniger auf genaue quantitative Werte ankommt als vielmehr darauf, dass möglichst schnell festgestellt werden kann, ob die Gerinnungsfähigkeit durch einen Fibrinogenmangel herabgesetzt ist.

Eines der wichtigsten Verfahren zur Untersuchung der Gerinnungsverhältnisse ist die Thrombelastographie, die von Hartert entwickelt wurde (50, 50a). Hartert schreibt in dieser Methode: "Die Wahl der Fibrinelastizität als Grundlage für die Beobachtung der Gerinnung stellt nicht nur eine neue und andere Perspektive der Betrachtung dar, sondern sie ist das bisher einzig adäquate Verfahren zur Beobachtung des Gerinnselaufbaues. Jede Änderung in der Struktur des Fibringefü-

ges äussert sich am deutlichsten in der Richtung seiner Hauptfunktion, d.i. seiner elastischen Festigkeit. Weder die Viskosität noch die optische Trübung sind ein so unmittelbarer Ausdruck der Gerinnelsbildung wie die elastische Festigkeit.

Die Verwendbarkeit der Thrombelastographie erstreckt sich sowohl auf die zeitlich genaue Festlegung aller Gerinnungsphasen als auch auf die quantitative Bestimmung der Fibrinolyse, der Thrombocytenfunktion und der physikalischen Eigenschaften des Fibrins."

Nach Elsner (36) ist diese Methode bei der Diagnostik einer Hypofibrinogenämie nur dann von Wert, wenn ein hochgradiger Mangel bzw. Fehlen des Fibrinogens vorliegt. Denn die Veränderung der Thrombusfestigkeit, die durch einen geringen Fibrinogenmangel hervorgerufen wird, kann auch auf einer quantitativen Verschiebung anderer Gerinnungsfaktoren beruhen.

Zur Bestimmung einer gesteigerten Fibrinolyse, die - wie ausgeführt - bei dem Krankheitsbild der Hypofibrinogenämie eine wichtige Rolle spielt, wurden bisher weniger Methoden angegeben.

Von grosser Bedeutung ist hier die eben erwähnte Thrombelastographie. Durch sie kann die Fibrinolyse fortlaufend quantitativ an der gleichen Frischblutprobe gemessen werden.

Als einfache Methode zur klinischen Feststellung einer Fibrinolyse kann ebenfalls der "clot observation test" herangezogen werden. Das Blut wird bei 37°C inkubiert. Löst sich ein Gerinnsel in weniger als 24 Stunden auf, so liegt eine Fibrinolyse vor.

Ebenso kann ein Ansatz von Venenblut mit Thrombin, bzw. Akriothrombin verwendet werden. Z.B.: 2 ccm Venenblut + 0,2 ccm Akriothrombinlösung werden bei 37° im Wasserbad aufbewahrt und beobachtet, wann eine Lyse eintritt.

Schwalm (29) schlägt vor, zusätzlich die Verdünnungsmethode anzusetzen, da diese häufig noch eine Lyse anzeige, während sie im unverdünnten Blut nicht nachweisbar sei. Es ist jedoch die Frage, ob die Lyse im verdünnten Blut von physiologischer Bedeutung ist.

Stamm (163) betont, dass der Klinik bisher noch keine geeigneten Methoden zur Messung der Fibrinolyse zur Verfügung stehen. Die verschiedenen Methoden würden einerseits sehr uneinheitliche Ergebnisse bringen, andererseits seien sie wenig empfindlich. Die nach Stamms Erfahrung empfindlichste Probe wurde von Dausset, Gergerot-Blondel und Colin entwickelt. Sie weisen die Fibrinolyse durch Erythrocytenagglutination, indem sie sich die Tatsache zunutze machen, dass bei der Einwirkung von Fibrinolysin auf Fibrin ein Agglutinin frei wird.

Drei Methoden sollen hier noch angeführt werden.

1. Die Caseinmethode nach Marx und Bayerle (87) beruht darauf, dass bei der Proteinasehydrolyse von Casein Tyrosin und Tryptophan frei wird, das mit Phenolreagenz eine Blaufärbung ergibt.
2. Die Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz (6). Das Prinzip

ist, dass erhitzte Fibrinplatten mit einer Verdünnungsreihe von aus Plasma oder Serum gefällttem Profibrinolysin beimpft werden. Die Grösse der Lysehöfe, die nach 18 Stunden Bebrütung gemessen wird, ist ein Masstab für die Stärke der Fibrinolyse.

3. Niesert (98) führt die quantitative Fibrinolysebestimmung folgendermassen aus: Es werden zwei Ansätze rekalkifizierten Plasmas hergestellt und bei dem einen sofort nach völliger Gerinnung der Fibringehalt bestimmt. Dann kommen beide in den Brutschrank und nach 24 Stunden wird der Fibringehalt in dem zweiten Ansatz bestimmt. Aus der Differenz der beiden Werte ist der Grad der Fibrinolyse zu berechnen.

Da es im Hinblick auf die Therapie wünschenswert wäre, nicht erst das zweite Stadium der Hypokoagulabilität zu erfassen, sondern das erste der Hyperkoagulabilität, dachte man daran, den Heparintoleranztest zu Hilfe zu nehmen. Denn vermehrte intravasale Gerinnungstendenz zeigt sich in einer Erhöhung der Heparinneutralisationsfähigkeit, (69).

Roemer und Beller (132) halten den Heparintoleranztest in diesem Zusammenhang nicht für geeignet, da er bei der Hälfte der Frauen in der Spätschwangerschaft bereits physiologischerweise eine verkürzte Gerinnungszeit angibt.

Hartmann und seine Mitarbeiter (51) stellten im Tierversuch fest, dass mit dem Heparintoleranztest eine vermehrte Thromboplastinwirkung im Blut nicht nachgewiesen werden kann. -

Wille (179) gelang es, bei einer Patientin das thromboplastische Stadium mit der Thrombelastographie zu erfassen. Er betont jedoch, dass es wegen der normalerweise vorhandenen Hyperkoagulabilität besonders schwierig sei. Folgende Faktoren sind für die Diagnose ausschlaggebend: "Eine Zunahme der Gerinnungsneigung unter Abnahme des Fibrinogenspiegels zeigt den Übergang von der thromboplastischen zur fibrinolytischen Phase an. - Die Zeichen der Hyperkoagulabilität im Thrombelastogramm müssen jedoch die sonst unter der Geburt gefundenen Werte unterschreiten." Eine verkürzte Fibrinolyse-Zeit sei nur von nebensächlicher diagnostischer Bedeutung.

Wille betont jedoch, dass aus diesem einen Fall noch keine gültigen Schlüsse gezogen werden könnten.

Von diagnostischem Wert ist auch die Thrombocytenzahl: sie ist - ebenso wie der Gehalt an Prothrombin und Ac-Globulin (137) - bei einer Defibrinierungsblutung stark herabgesetzt (163).

Verschiedene Therapiemöglichkeiten wurden erprobt, seit das Krankheitsbild der Hypofibrinogenämie in der Geburtshilfe häufiger erkannt wurde.

Nach dem heutigen Stand der Erfahrungen sind folgende Massnahmen zu ergreifen:

1. Beschleunigung der Geburt
2. Fibrinogenersatz
3. Schockbekämpfung

Über die Reihenfolge herrschen jedoch Meinungsverschiedenheiten.

Die Beschleunigung der Geburt ist vor allem bei der vorzeitigen Placentalösung von Bedeutung.

Stevenson und seine Mitarbeiter (161) verfolgten bei 10 schweren Fällen von Abruptio placentae den Fibrinogenspiegel vor, während und nach der Entbindung. Sie fanden, dass

- a) die Defibrinierung bis zur Geburt fortschreitet,
- b) der Fibrinogenspiegel nach der Entbindung auf normal ansteigt.

Auch Ratnoff (122) berichtet von einer Spontankorrektur der Fibrinogenkonzentration bei zwei Patientinnen nach der Entbindung.

Stevenson (161) betont, dass auch die mässig schweren Fälle nicht so harmlos seien, wie man früher angenommen habe. Er glaubt, dass bei vielen von ihnen ebenso wie bei den meisten schweren Fällen von Abruptio placentae der Status abruptiois bei zu langer Dauer die Patientin bis zur hämorrhagischen Diathese defibrinieren könne. Deshalb müsse die Entbindung so schnell wie möglich stattfinden.

Eine wichtige Massnahme zur Beschleunigung der Geburt ist die Blasen-sprengung. Sie bedeutet gleichzeitig Druckentlastung, so dass auch die Gefahr weiterer Autoextraktion von Thromboplastin in den Kreislauf herabgesetzt wird.

Reid, Weiner und Roby (126) nehmen an, dass die Blasensprengung den gelösten Teil der Placenta in Bewegung versetzt, wodurch eine lokale Thrombose gefördert und weitere Lösung und Blutung verhindert wird. Sie beobachteten bereits nach Blasensprengung einen Rückgang der Defibrinierung. Bei einer Patientin verschwand auch die Fibrinolyse (125).

Roemer und Beller (132) betonen, dass die Druckentlastung nach Blasensprengung erneute und verstärkte Blutung aus der Placentastelle erzeuge. Sie sollte nur dann versucht werden, wenn Fibrinogen zur Verfügung steht.

Die Ansichten über die Anwendung von Wehenmitteln zur Geburtsbeschleunigung sind geteilt. Die Entscheidung ist schwierig, da einerseits die Entbindung so schnell wie möglich vor sich gehen soll, andererseits ein stürmischer Verlauf der Geburt ebenfalls eine Gefahr für die Patientin bedeuten kann.

Barry und seine Mitarbeiter (9) empfehlen die Anwendung von Pitocin, da die Geburtsbeschleunigung von besonderer Bedeutung sei.

Reid (126) wendet Wehenmittel an, wenn die Geburt über vier Stunden nach Blasensprengung ausbleibt.

Käser (67) konnte keine nachteiligen Wirkungen nach Pitocin-Dauertropf feststellen.

Schneider (139) will Wehen vermeiden, um einer Ausdehnung der Placentallösung vorzubeugen, die nach seiner Theorie (137) auch die Verschlimmerung einer gleichzeitig bestehenden Eklampsie bedeuten würde. Er lehnt also die Verwendung von Wehenmitteln ab, ebenso wie Niesert (101), Runge und Hartert (133) und Murphy (93). Nach Niesert sind sie sogar kontraindiziert, solange nicht eine echte Atonie vorliegt. Das sei aber bei einer hypofibrinogenämischen Blutung selten.

Paxson (111) warnt vor der kritiklosen Anwendung von Wehenmitteln. Er glaubt, dass sie eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Hypofibrinogenämie spielen. Unter 76 von ihm geprüften Fällen hält er in 9 Fällen die indikationslose Verabreichung von Wehenmitteln für den ätiologischen Faktor.

Drescher (30) beschreibt eine Patientin mit Hypofibrinogenämie bei vorzeitiger Placentallösung und Schwangerschaftstoxikose. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Autoren verlangt er, dass in derartigen Fällen die Geburt möglichst lange hinausgeschoben werden solle, bis die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder hergestellt ist. Auch Käser (66) ist bei mangelnder Gerinnung für eine Normalisierung des Gerinnungsmechanismus vor der Entbindung.

Beim intrauterinen Fruchttod eilt nach Ansicht verschiedener Autoren (67, 72, 167) ein Eingriff nicht. Kinch (72) hält ihn sogar für ungerechtfertigt, solange der Fibrinogenspiegel noch normal ist. Auf jeden Fall soll vorher die Gerinnungsfähigkeit geprüft werden (67).

Runge und Hartert (133) dagegen empfehlen eine möglichst rasche Entleerung des Uterus, bevor sich eine Gerinnungsstörung entwickelt. - Pritchard und Ratnoff (114), die bei Patientinnen mit abgestorbenem Kind, das in utero retiniert wurde, einen konstanten Abfall der Fibrinogenwerte beobachteten, fanden keine Spontankorrektur vor der Entbindung. Sie nehmen die rasche Uterusentleerung vor, wenn der Fibrinogenspiegel unter 150 mg % absinkt. Fibrinogen und Vollblut werden bereit gehalten. Sie verwenden für die Geburt Pitocin, wobei sie keine signifikante Veränderung der Fibrinogenwerte feststellen konnten. Nach Paxson (111) besteht jedoch durch Wehenmittel auch hier die Gefahr vermehrter Thromboplastineinschwemmung.

In einigen Fällen von vorzeitiger Lösung der Placenta kann die Entbindung durch Kaiserschnitt notwendig werden.

Runge und Hartert (133) führen ihn in schweren Fällen möglichst rasch durch, bevor es zur hämorrhagischen Diathese gekommen ist. Liegt der Fibrinogenwert dagegen unter 60 bis 100 mg %, so gehen sie konservativ vor.

Reid, Weiner und Roby (126) sprengen die Blase und entbinden die Patientin, wenn 4 bis 12 Stunden danach keine Wehen eintreten, durch Kaiserschnitt. Vorher

wird der Schock bekämpft und laufend Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt. Ergibt sich ein Defekt im Gerinnungsmechanismus, so wird er zuerst normalisiert. Sie betonen jedoch, dass das Blut nochmals ungerinnbar werden könne, wenn die Patientin unentbunden bleibt.

Nach Schneider (144a) darf in schweren Fällen von Abruptio placentae bei geschlossener Cervix die vaginale Entbindung auf keinen Fall abgewartet werden. Die Patientinnen vertragen die Operation erstaunlich gut, auch wenn ein hämorrhagischer Schock und eine Blutungsneigung vorhanden sind.

Puder (116) warnt vor "ertrotzter Entbindung", weil damit vermehrt Blutungsquellen geschaffen werden können. Er vertritt die Auffassung, dass in den meisten Fällen der Kaiserschnitt durchgeführt werden müsste, da sonst keine Blutstillung zu erreichen sei.

Am meisten umstritten in der Therapie ist die Frage der Hysterektomie. Einige Autoren berichten über Heilung ihrer Patientinnen nach Hysterektomie (88, 90, 120, 132). Moloney (90) und Kaeser (163) fordern sie als therapeutische Massnahme. Auch Zilliacus (28) steht ihr nicht ablehnend gegenüber, da er die Gefahr, die für die Patientin in einem nekrotischen Uterus besteht, für besonders gross hält.

Die Mehrzahl der Autoren (9, 57, 73, 93, 100, 130, 133, 138, 144a) lehnt die Hysterektomie ab mit der Begründung, dass sie keine Kausaltherapie darstelle, sondern nur die Blutung vom Uterus auf die Operationswunden verlagere.

Schneider (144a) und Drescher (30) lehnen es insbesondere ab, anschliessend an einen Kaiserschnitt die Uterusamputation auszuführen, da hierbei die Gefahr für die Patientin besonders schwer sei.

Murphy (93) ist gegen eine Hysterektomie, weil er im Uterus fast kein Blut fand. Schneider betont, dass die Hysterektomie "weder Fibrinogen noch Thrombocyten oder andere Gerinnungsfaktoren ersetzt". Diese Argumente sind m.E. hier nicht gerechtfertigt, denn mit der Hysterektomie soll weder die Blutungsquelle beseitigt noch der Gerinnungsmechanismus wiederhergestellt werden, sondern der Uterus soll als Quelle der die Gerinnung primär und sekundär hemmenden Substanzen, die von hier aus in den Kreislauf gelangen, entfernt werden. Genau betrachtet, stellt also die Hysterektomie eine Kausaltherapie dar.

Diese Ansicht kann jedoch nicht ohne weiteres in die Praxis umgesetzt werden, denn die Operation bedeutet für die Patientin bei mangelhafter Blutgerinnung eine grosse Gefahr - es sei denn, dass genügend Fibrinogen und Blut vorhanden ist. Steht aber Fibrinogen und Blut für Transfusionen zur Verfügung, dann sollte zunächst konservativ vorgegangen werden, zumal mit dieser Therapie überraschend gute Erfolge erzielt werden konnten. Auch ist zu bedenken, dass es sich meist um junge Frauen handelt, denen der Eingriff der Hysterektomie zugemutet werden müsste.

Seit Moloney, Egan und Gorman (90) 1949 als erste Fibrinogen in Form der Fraktion I nach Cohn gaben, ist der Fibrinogenersatz zum wichtigsten Faktor in der modernen Behandlung der Hypo- und Afibrinogenämie geworden. Heute steht allgemein reines Humanfibrinogen zur Verfügung (in Deutschland seit 1956, Behring).

Daneben sind Bluttransfusionen von grosser Bedeutung, denn mit Blut werden neben Fibrinogen auch andere wichtige Gerinnungsfaktoren zugeführt.

Der Fibrinogenspiegel kann mit Bluttransfusionen allein kaum normalisiert werden. 500 ccm Blut sollen den Wert nur um ungefähr 10 mg % steigern (57). Würde also entsprechend viel Blut zugeführt werden, so wäre Hypervolumämie die Folge, die ihrerseits zu vermehrter Blutung führen würde (88).

Ferner soll das mit dem Blut **infundierte** Fibrinogen, da es in zu geringer Konzentration vorhanden ist, sehr rasch aufgelöst werden (44, 159).

Dass trotzdem günstige Erfolge berichtet werden, mag einerseits damit zusammenhängen, dass der Fibrinogenmangel ein vorübergehender Zustand ist - nach Niesert (101) steigt der Fibrinogenspiegel nach 6 bis 8 Stunden deutlich an - andererseits werden - wie erwähnt - wichtige andere Gerinnungsfaktoren zugeführt.

Die Frage ist nun, ob Frischblut gleichwertig durch Konservenblut ersetzt werden kann. Die Ansichten sind hierüber geteilt.

Verschiedene Autoren vertreten den Standpunkt, dass Blut bei der Lagerung an Wert verliert, weil der Gehalt an Fibrinogen (131), Prothrombin (57), Thrombocyten (57, 101) und Ac-Globulin (57, 101, 151) abnimmt.

Untersuchungen von Soulier (158) haben jedoch ergeben, dass selbst nach Monaten noch keine wesentlichen Änderungen des Fibrinogengehaltes nachzuweisen sind. Auch Gross und Stauffenberg (47) konnten mit Hilfe der Thrombelastographie im Blut nach dreiwöchiger Lagerung eine genügend grosse Thrombusfestigkeit feststellen. Die Thrombusfestigkeit hängt aber von der Menge des Fibrinogens und der Qualität der Thrombocyten ab.

Trotzdem geben verschiedene Autoren Frischblut gegenüber Konservenblut den Vorzug. Käser (163) lehnt Konservenblut ab, weil es Plasmakinasen enthält und einen akuten Thrombocytensturz bewirken soll. Ratnoff (122) führt bei einer Patientin die schwere Thrombocytopenie auf die Transfusion von 19 l Zitratblut zurück.

Seegers (151, 152) fand, dass das Ac-Globulin ungefähr 7 Tage lang nach der Abnahme des Blutes einen konstanten Wert hält, der danach langsam abfällt. Das ist für die Therapie von Bedeutung, denn Ac-Globulin ist bei der Hypofibrinogenämie, vor allem bei vorzeitiger Lösung der Placenta, stark vermindert. Das erklärt Seegers mit der Wirkung von Thrombin auf Ac-Globulin. Plasma Ac-Globulin wird hierbei zuerst in Serum Ac-Globulin und dann weiter in inaktives Ac-Globulin umgewandelt. Auf diese Weise wird es bei dem überschüssenden Gerinnungsvorgang, wie er nach vorzeitiger Lösung der Placenta durch Thromboplastineinschwemmung stattfindet, völlig oder teilweise verbraucht.

Ferner ist von Bedeutung, dass Ac-Globulin langsamer als Fibrinogen nachge-

bildet wird, nämlich in ungefähr drei Tagen. Da es aber wichtig für die schnelle Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin ist, kann sein Mangel oder Fehlen zu Blutungsneigung führen, bzw. eine Blutungsneigung durch Hypofibrinogenämie verstärken.

Auch Kinch (72) vertritt die Ansicht, dass die Gabe von Fibrinogen allein den Gerinnungsmechanismus nicht korrigieren könne. "We must try to replace the entire coagulation scheme in active form." Er erzielte beste Erfolge mit frischem Zitratblut. Als Vorsichtsmassregel gegen die Wirkung von Natriumcitrat gibt er nach 1000 ccm Blut 10 ccm Calciumgluconat i. v. Auch Schneider (139) betont, dass bei ausgedehnten Zitratbluttransfusionen auf das Säure-Basengleichgewicht des Körpers Rücksicht genommen werden müsse.

Winterstein (163) führt die gute Wirksamkeit der Cohn'schen Fibrinogenfraktion darauf zurück, dass sie - wenn aus frischem Plasma gewonnen - reichlich Faktor V enthält.

Seit Fibrinogen zur Verfügung steht, konnten die meisten Patientinnen mit Hypofibrinogenämie gerettet werden. Die Wirkung von intravenös verabreichtem Fibrinogen ist oft überraschend. Es wird berichtet, dass schwere Blutungen, die mit allen sonst üblichen Mitteln nicht zu beherrschen waren, auf Fibrinogen fast augenblicklich sistierten.

Die Ansichten über die Dosierung gehen je nach Erfahrung auseinander. Die Angaben schwanken zwischen 0,5 g (8) und 12 g (126), eine Patientin erhielt sogar 18 g Fibrinogen (20).

Für die grosse Schwankungsbreite sind möglicherweise folgende Faktoren verantwortlich:

1. Der Zeitpunkt der Fibrinogengabe, wobei die Menge des gerade im Kreislauf vorhandenen und noch danach eingeschwemmten Thromboplastins, ferner der Vorrat der Patientin an Fibrinogen eine Rolle spielt.
2. Individuelle Verschiedenheit der Patientinnen, wodurch bei der einen schon mit geringerem Fibrinogenspiegel ein hämostatischer Effekt erzielt wird.
3. In einigen Fällen hoher Dosierung hätte man vielleicht auch mit weniger Fibrinogen schon die gewünschte Wirkung erreicht.

Die verschiedenen Resultate mit Bluttransfusionen sind teilweise vielleicht ebenfalls mit den ersten beiden Gründen zu erklären.

Beller (163) hält 200 mg % Fibrinogen für den Wert, der erreicht werden muss, um eine Blutstillung zu erzielen. Nach seiner Erfahrung ist hierfür weniger Fibrinogen notwendig als man auf Grund von Umrechnungen annehmen würde. Nach Beller sind folgende Mengen ausreichend: bei völligem Fehlen des Fibrinogens 7 g (10), bei 25 mg % Fibrinogenspiegel ungefähr 4 g (6, 25), bei 50 mg % etwa 1 g (4), bei

100 mg % etwa 0,5 g (2,5). Die Zahlen in Klammern geben die errechneten Werte an, die also bedeutend höher liegen. - Auch Barnett und Cussen (8) haben die Erfahrung gemacht, dass theoretisch unzureichende Mengen Fibrinogen in der Praxis genügen.

Wichtig ist jedoch die Tatsache, dass das zugeführte Fibrinogen im Blut lysiert werden kann. So stellte Stamm (159) bei einer Patientin fest, dass von 9 gr verabreichtem Fibrinogen 6 gr lysiert wurden. Er schlägt deshalb vor, Antifibrinolyse zu verabreichen. Er denkt daran, Albumin zu geben, da es Antifibrinolyse enthält.

Nach Klein (73) sollen die Patientinnen mindestens 6 Tage lang beobachtet werden, da Untersuchungen mit Radioisotopen ergeben haben, dass ungefähr die Hälfte des verabreichten Fibrinogens in 5 bis 6 Tagen aus dem Kreislauf verschwindet.

Beim "macrated - stillborn - type" der Afibrinogenämie hält Beller (12) möglicherweise eine tägliche Zufuhr von kleinen Fibrinogenmengen (0,5 bis 1 g) für notwendig. Pritchard und Ramoff (114) stellten - wie bereits erwähnt - bei Patientinnen mit retiniertem toten Kind fest, dass der Fibrinogenspiegel nach Gabe von Fibrinogen nach kurzem Anstieg wieder auf den alten Wert abfiel. Murphy (93) hält hier die Injektion von Fibrinogen für Verschwendung. -

Da nicht immer Fibrinogenpräparate zur Verfügung stehen, wurde von Strässle und Winterstein (162) eine Methode zur Herstellung einer Lösung von menschlichem Fibrinogen entwickelt. Es handelt sich im Prinzip um die Fibrinogenfraktion nach Cohn, die zu 60 % Fibrinogen enthält. Die gute Wirksamkeit hängt mit dem Gehalt an anderen wichtigen Gerinnungsfaktoren zusammen. Die Fibrinogenlösung ist nach Holländer (163) auch bei Fibrinolyse wirkungsvoll.

Mit der Zufuhr von Fibrinogen besteht die - heute allerdings seltene - Gefahr, dass das Virus der homologen Serumhepatitis übertragen wird. Nach einer Statistik von Paxson (111) erkrankten von 76 Patientinnen, die Fibrinogen erhalten hatten, drei an einer Hepatitis. Lang Phillips (76) hatte keinen Hepatitis-Fall unter 10 Patientinnen.

Als Fibrinogenersatzmittel wird Plasma angegeben. Niesert (101) empfiehlt Trockenplasmapräparate, die man durch entsprechend geringe Verdünnung konzentriert infundieren kann. Runge und Hartert (133) glauben, bei einer Patientin nach Plasmainfusion eine raschere Hämostase erreicht zu haben als sonst nach Bluttransfusionen.

Niesert (100) und Wille (178) denken auch daran, in kleinen Mengen Blut von Schwangeren zur Transfusion zu verwenden, da es einen besonders hohen Fibrinogengehalt besitzt.

Als Hilfsmittel zur Blutstillung empfehlen Runge und Hartert (133, 134) die Fibrinschaumtamponade, auch für schwere Fälle von vorzeitiger Lösung der Placenta, wenn die Patientinnen vaginal entbunden haben. Das Cavum uteri soll fest mit Fibrinschaum, der durch Gazestreifen an die Uteruswand gedrückt

wird, austamponiert werden, eventuell auch mit unentfetteter Watte, die sehr wenig saugfähig ist. Runge warnt dringend davor, die Tamponade zu ziehen, bevor die Gerinnung normalisiert ist. Inzwischen sollen Bluttransfusionen den Blutverlust ersetzen, bis in der Leber neues Fibrinogen gebildet ist. Das dauert ungefähr drei bis sechs Stunden.

Niesert (101) schlägt die manuelle oder instrumentelle Aortenkompression vor, um eine schwere Blutung wenigstens einzudämmen. Da sie von der Patientin bis 30 Minuten ausgehalten werden könne, bedeute sie ausserdem einen Zeitgewinn.

Ein äusserst wichtiger Bestandteil der Behandlung ist die Schockbekämpfung. Schock wurde in fast allen Fällen von Hypofibrinogenämie beobachtet.

Nach Reid (124) deutet ein Schock bei geburtshilflichen Patientinnen, die im allgemeinen mässige Blutverluste gut vertragen, bereits auf starke Ausblutung hin. Allerdings wird - wie schon ausgeführt - der Schock zum Teil auf die Embolisierung der Lunge mit Fibrin zurückgeführt, weshalb auch Mittel zur Lockerung des Lungenasmusus empfohlen werden (137).

Wille (178) hält es in schweren Fällen für weit komplizierter, die Patientin aus dem tiefen Schockzustand zu bringen als die Gerinnung des Blutes zu normalisieren.

Da Blutersatzmittel in grossen Mengen kontraindiziert sind (s. S. 61!), sind Bluttransfusionen auch zur Schockbekämpfung das geeignetste Mittel.

Einige Autoren fürchten bei zu ausgedehnten Transfusionen eine Überlastung des Kreislaufs (52, 67, 88, 133). Kinch (72) hält dagegen diese Gefahr für sehr gering, da der Blutverlust meist sehr gross ist. Käser (67) schlägt vor, ungefähr die doppelte Menge des gemessenen Blutverlustes zu transfundieren.

Kelsey (71) rät, wenn der Schockzustand trotz ausreichender intravenöser Infusionen anhält, zu intraarteriellen Bluttransfusionen.

An weiteren Massnahmen empfiehlt Käser (67) Sauerstoffbeatmung, Wille (178) die Gabe von Cortison, eventuell in Verbindung mit Cortison und Vitamin C.

In letzter Zeit gewinnt die medikamentöse Behandlung der Hypofibrinogenämie an Bedeutung. Zur Diskussion stehen

1. Antikoagulantien
2. Fibrinolyse hemmende Substanzen.

Zu 1. Jürgens und Stein (65) und Schneider (139) vertreten die Ansicht, dass im Stadium der Hyperkoagulabilität ein Versuch mit Antikoagulantien unternommen werden müsste. In Frage kommt Heparin. Von grösster Bedeutung ist, dass es tatsächlich in der hyper-

koagulämischen, nicht in der darauffolgenden fibrinolytischen Phase angewandt wird, da die Ungerinnbarkeit des Blutes dadurch noch verstärkt werden würde.

Wie bereits betont wurde, ist es sehr schwierig, das Stadium der Hyperkoagulabilität zu erfassen. So sind wahrscheinlich auch die verschiedenen Resultate einer Heparintherapie zu erklären. Butler (21) konnte im Gegensatz zu Maeck und Zilliacus (83), die ausserdem drei positive Fälle aus Finnland anführen, keine Erfolge erzielen.

Zu 2. Als Substanzen mit fibrinolysehemmender Wirkung kommen in Frage:

- a) Protaminsulfat
- b) Toluidinblau
- c) Trasylol
- d) Trypsininhibitor aus Sojabohne
- e) Pankreasinhibitor
- f) Albuminfraktion des Blutes

- a) Protaminsulfat. Seine Wirkung ist sehr vielseitig. Erstens ist es ein Heparinantagonist, beseitigt also eine Hyperheparinämie (88, 132). Heparin wird vermehrt im Schock aus den Mastzellen ausgeschüttet. Nach Marx (88) hemmt Protaminsulfat Trypsin und Fibrinolysin. "Die in vivo durch Injektion von Streptokinase auslösbare Hyperfibrinolyse bzw. Proteinasämie kann durch Injektion von Protaminsulfat auch thrombelastographisch nachweisbar gehemmt werden." - Beller (14) führt die gute Wirksamkeit auf eine Hemmung proteolytischer Vorgänge im Endometrium zurück. Nach neueren Untersuchungen wird eher die Fibrinolysinbildung verhindert als das Fibrinolysin selbst inaktiviert.

Nach Marx (88) besteht ein weiterer Effekt des Protaminsulfates darin, die Agglutinationstendenz der Thrombocyten zu erhöhen. Im Tierversuch führte es unmittelbar nach der Injektion nicht zu einer Direktagglutination in vasis und damit zur Thrombocytenverminderung.

Protaminsulfat besitzt gleichzeitig antithromboplastische Eigenschaften (155). Marx (88) schlägt deshalb vor, es z.B. bei Quetschung thromboplastinreicher Organe anzuwenden, wenn das Einschwemmen von Thromboplastin nicht verhindert werden kann.

Schneider (142) betont die Schwierigkeit der richtigen Dosierung des Protaminsulfats. Nach Untersuchungen von Seegers (153) setzt es nämlich in vitro in grossen Mengen die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bis zur Ungerinnbarkeit herab. Schneider empfiehlt deshalb, vor der Behandlung einen Protamintiter aufzustellen, um das Risiko einer Überdosierung auf ein Minimum herabzusetzen. Seegers lehnt das Protaminsulfat wegen seiner antikoagulierenden Wirkung bei Defibrinierung nach Abruptio placentae ab. Es sollte nur bei Fruchtwasserembolie angewandt werden, wenn die Diagnose rechtzeitig und sicher gestellt ist.

Niesert (101) gibt als Maximaldosis 100 mg i. v. an. Beller (12) emp-

fielt 2 mal je 10 ccm einer 1%igen Lösung in halbstündlichem Abstand. Auch er warnt vor grösserer Dosierung, da - wie erwähnt - eine Hemmung der Gerinnung die Folge sein kann. So stellten Witte und Dimberger (183) im Tierversuch nach Protaminsulfat ein Absinken des Fibrinogenspiegels fest. Beller (14) beobachtete daraufhin 5 Tage lang 5 Patientinnen, die täglich Protaminsulfat erhielten. Er konnte keinen Abfall der Fibrinogenwerte feststellen.

Niesert (103) berichtet über günstige Erfolge mit Protaminsulfat. Unter 52 Patientinnen mit gynäkologischen Blutungen sistierten bei 34 (67%) nach Protaminsulfat die Blutungen, ausser in einem Fall ohne unangenehme Nebenerscheinungen.

- b) Toluidinblau hat eine ähnliche Wirkung wie Protaminsulfat (14). - Es wird hauptsächlich von amerikanischen Autoren angegeben. Muirhead (92) berichtet, dass bei zwei Patientinnen die Blutung während der Infusion von 200 mg Toluidinblau zum Stehen kam.

Seegers (153) gibt dem Protaminsulfat den Vorzug, da Toluidinblau zu langsam wirke, um unter akuten Bedingungen von Nutzen zu sein.

- c) Trasylol (Bayer, Leverkusen) enthält einen aus tierischen Drüsen gewonnenen Inaktivator, der sowohl Kallikrein als auch Fibrinolyse hemmt. Deshalb kommt es für die Therapie einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität in Frage. Nach Marx (88a) liegen in dieser Beziehung beim Menschen noch keine therapeutischen Erfahrungen vor. Marx (88a) konnte in Versuchen an Kaninchen bereits 5 Minuten nach Infusion des Inaktivators keinen antifibrinolytischen Effekt mehr feststellen. Trasylol müsste danach in Dauerinfusionen und damit in hohen Dosen gegeben werden, wobei die Frage der Verträglichkeitsgrenze von Bedeutung ist (88a). Im Tierversuch ist die therapeutische Toleranz gross.
- d) Der Trypsininhibitor aus Sojabohne ist nach Beller (12) 300 mal wirksamer als Protaminsulfat. Seine Wirkung besteht in einer Hemmung der Fibrinolyse (65, 130). Ferner konnten Fulton und Page (41) im Tierversuch feststellen, dass er antithromboplastische Eigenschaften hat. Intravenöse oder intramuskuläre Injektion bedeutete einen beträchtlichen Schutz gegen nachfolgende Verabreichung tödlicher Dosen von Thromboplastin.
- e) Pankreasinhibitor. Es handelt sich um ein Antifibrinolyse aus Pankreas, das nach Stamm (159) eine gute Wirksamkeit hat. Ein Vorteil ist, dass es auch perlingual verabreicht werden kann (159).
- f) Stamm (159) und Scott (150) geben bei gesteigerter Fibrinolyse als Antifibrinolysequelle die Albuminfraktion des Blutes an. Scott (150) verabreicht zunächst stündlich 100 ccm Serum-Albumin, bis die Blutung zurückgeht. Dann müsse erst nachgeprüft werden, ob weitere Gabe nötig ist.

Weiterhin werden in der Therapie der Hypofibrinogenämie ACTH, Cortison und Birutan empfohlen. Sie sollen einen Thrombocytenanstieg und erhöhte Kapillardichte bewirken (88).

Pritchard und seine Mitarbeiter (115) behandelten zwei Patientinnen mit einem ACTH - Dauertropf. Bei der einen Patientin beobachteten sie neben einer leichten Zunahme der Thrombocyten einen extremen Anstieg des Blutdruckes, die andere geriet in einen komatösen Zustand. Hier war das Ergebnis also negativ.

Cortison und ACTH sollen ferner die Fibrinolyse hemmen (12, 101). Marx (88) injiziert, um die Bildung von Gerinnungsfaktoren anzuregen, Konakion, 10 mg i. v. und 10 mg i. m.

Fibrinogen ist das wichtigste Mittel in der Behandlung der Hypo- und Afibrinogenämie. Deshalb wäre es wünschenswert, wenn an allen geburtshilflichen Kliniken wenigstens einige Gramm Fibrinogen zur Verfügung stehen würden, da jederzeit eine Fibrinogenmangelblutung auftreten kann. Fibrinogen ist allerdings nur begrenzt haltbar, so dass der Vorrat von Zeit zu Zeit erneuert werden muss.

Eine häufig beobachtete Komplikation nach Hypofibrinogenämie ist eine Nierenschädigung im Sinne einer akuten Nephrose (lower nephron nephrosis), die über Oligurie und Anurie bis zur Urämie führen kann (53, 57, 67, 71, 73, 93, 111, 116, 135).

Runge und Pfau (135) nehmen an, dass Defektheilungen nach Afibrinogenämie häufiger seien, als allgemein angenommen würde.

Verschiedene Möglichkeiten werden zur Erklärung einer akuten Nephrose im Zusammenhang mit Defibrinierungsblutungen herangezogen.

1. Es liegt nahe, sie auf intravasale Gerinnungsprozesse, die nach einer Thromboplastineinschwemmung ablaufen, zurückzuführen. Schneider (144a) bringt einen Fall, bei dem bei der Sektion Fibrinablagerungen in den Nierenkapillaren gefunden wurden. Die Patientin war ganz plötzlich nach Abruptio placentae gestorben.

Zilliaceus (185) führt bei einer Patientin die lower nephron nephrosis, die sie auf eine Gerinnungsstörung entwickelte, auf die Defibrinierung und disseminierte Fibrinablagerungen in den Nierenkapillaren zurück. Er vermutet, dass ein Gefäßspasmus zusätzlich eine Rolle spielte.

2. Hegetschweiler (53) erklärt die Nephrose indirekt ebenfalls mit den Fibrinablagerungen: Gerinnungsprozesse in den Pfortaderästen führen zu einer ischämischen Nekrose der Leber. Es entstehen toxische Abbauprodukte, die die Nieren schädigen. - Auch Wille (178) führt bei einer Patientin die lower nephron nephrosis auf die Resorption von Leberabbaustoffen zurück.

3. Runge und Pfau (135) denken auch an die Möglichkeit, dass durch Gewebszerfall - bei vorzeitiger Lösung handelt es sich um Placenta und Decidua - Nephro-

toxine frei werden.

4. Puder (28, 116) konnte in zwei Fällen die Anurie als Folge einer Hämolyse nach ausgedehnten Bluttransfusionen, also als Transfusionsschaden, erklären. Er glaubt, dass das in den meisten Fällen von Anurie der Fall sei, auch wenn gruppengleiches Blut verwendet wurde. Er fordert, dass eine Hämolyse mit Sicherheit ausgeschlossen werden müsse, bevor die Anurie in Zusammenhang mit der Defibrinierung gebracht wird.
5. Schwalm (28) erwägt die Möglichkeit, dass die Anurie die Folge des Schocks sei. Auch Runge und Pfau (135) schreiben der Anoxämie der Niere durch Schock eine Bedeutung zu.

Barry und seine Mitarbeiter (9) schlagen vor, bei akuter Oligurie bzw. Anurie die beidseitige Splanchnicusblockade durchzuführen.

Auf jeden Fall handelt es sich bei dieser Nierenschädigung - gleich, wie sie zustande kommt - um eine ernsthafte Komplikation, denn ein Teil der Patientinnen starb an ihren Folgen, nachdem sie die lebensbedrohliche Blutung durch Hypofibrinogenämie überstanden hatten.

Auffallend ist die Tatsache, dass es sich zum grössten Teil um Frauen um das 30. Lebensjahr und oft um Vielgebärende handelt.

Obwohl Hypofibrinogenämien in den letzten Jahren bedeutend häufiger beobachtet wurden, ist doch die Zahl der Fälle im Vergleich mit anderen geburtshilflichen Komplikationen gering.

Die wenigen Zahlenangaben schwanken.

Nach Käser (67) findet sich ein Fall von Fibrinogenmangel unter mehreren tausend Geburten, nach Scott (149) und Puder (116) ergibt sich das Verhältnis 1:3000. Ober (106) nimmt einen Fall unter 1000 Geburten an, Paxson (111) jedoch fand in zwei Jahren eine Häufigkeit von 1:4683.

Wahrscheinlich geben diese Zahlen keinen wahren Überblick, da früher sicher eine Reihe von Fällen nicht erkannt wurden und leichtere Fälle von Hypofibrinogenämie auch heute noch übersehen werden können.

Die zunehmende Häufigkeit des Krankheitsbildes wird nicht nur mit der verschärften Diagnostik erklärt, sondern auch andere Faktoren spielen wahrscheinlich eine Rolle. So soll - wie bereits ausgeführt - eine allzu forcierte Geburtsleitung, z.B. mit Wehenmitteln (s.S. 45), ferner die Anwendung von Blutersatzmitteln in grossen Mengen (s.S. 39) die Entstehung einer Hypofibrinogenämie fördern.

Durch Ausschluss dieser beiden Faktoren kann bereits eine gewisse Prophylaxe betrieben werden. Eine wichtige vorbeugende Massnahme besteht darin, dass Patientinnen mit vorzeitiger Lösung der Placenta, abgestorbener Frucht, Toxikose, mit Komplikationen also, bei denen eine Hypofibrinogenämie beobachtet

wurde, auf jeden Fall auf eine Gerinnungsstörung hin untersucht werden. Denn meist bleibt die verminderte Gerinnungsfähigkeit unerkannt, bis durch eine Wunde starke Blutungen ausgelöst werden. Verschiedenen Autoren gelang es, mit diesen prophylaktischen Blutuntersuchungen Mängel in der Gerinnungsfähigkeit aufzudecken, bevor sie sich klinisch äusserten (111, 114, 176).

Da sich vor allem bei vorzeitiger Placentalösung der Zustand rasch ändern kann, sollten hier bis zur Geburt stündlich Gerinnungsbestimmungen ausgeführt werden (67).

Ratnoff und Pritchard (114, 122) schlagen vor, Patientinnen mit abgestorbenem Kind anzuhalten, dass sie jede kleinste Blutung melden. Ferner sollen sie ab der dritten Woche nach dem Tod des Kindes regelmässige Fibrinogenbestimmungen durchführen lassen.

Niesert (101) führt in diesem Zusammenhang Briquet an, der empfiehlt, in Verdachtsfällen Vitamin K₁ und C zu geben, um die Fibrinogenproduktion in der Leber zu unterstützen. Nach Niesert sollte noch vor Einsetzen der Wehen mit Bluttransfusionen begonnen werden.

Roemer und Beller (132) schlagen vor, nicht nur bei diagnostizierten Hypofibrinogenämien, sondern bei jeder vorzeitigen Lösung als erste Massnahme 10 ccm einer 1 %igen Protaminsulfat-Lösung zu geben.

Obwohl heute wirksame therapeutische Mittel zur Verfügung stehen, bedeutet doch ein Fibrinogenmangel, besonders wenn er bereits klinisch manifest geworden ist, Gefahr für die Patientin. Daher sollten alle Möglichkeiten zur Prophylaxe ausgenutzt werden.

An der I. Frauenklinik der Universität München wurden innerhalb von zwei Jahren unter 4522 Geburten vier Fälle von Hypo- und Afibrinogenämie beobachtet, die im folgenden beschrieben werden.

Fall I. Geb. J. 1957, Nr. 901

Die Patientin wird am 14.6.1957 in die Klinik aufgenommen. Alter 28 Jahre. Zwei Spontangeburt 1946 und 1953, septischer Abort Mens II 1956, danach Abrasio.

Mutmassliche Niederkunft Ende Juli 1957. Verlauf der Schwangerschaft normal, in den vergangenen drei Wochen Ödeme an den Beinen, Schwächegefühl. Eiweiss im Urin negativ, Blutdruck 130/80.

Am 14.6.1957 tritt um 0¹⁵ Uhr plötzlich eine starke Blutung auf. 9¹⁵ Uhr Aufnahme in die Klinik.

Bei rectaler Untersuchung ist der vorangehende Teil - der Kopf - noch nicht zu tasten. Die Spiegeleinstellung ergibt: starke Varikosis der Vulva und Scheide, Portio glatt, deutliche Schmierblutung aus dem Cervikalkanal. - Verordnung von Bettruhe.

Die nächsten Tage verlaufen ereignislos. Am 30.6. tritt nochmals eine stärkere Blutung auf, die eine Stunde anhält, dann aber völlig sistiert.

Zwei Tage später Spiegeleinstellung: die Vagina enthält reichlich bräunlichen Schleim, der aus dem noch geschlossenen Muttermund kommt.

Am 9.7. wird die Geburt mit Orasthin eingeleitet. Die Patientin hat am Abend starke Wehen und wird um 18³⁰ Uhr von einem gesunden 3579 gr. schweren Mädchen entbunden. Nach der Geburt zeigt der Uterus trotz Orasthin keine Kontraktionstendenz. Mässige Blutung.

Um 19 Uhr wird die Placenta mit Credé entfernt. Der Uterus ist daraufhin mässig kontrahiert.

Die Blutung sistiert jedoch nicht. Deshalb wird der Uterus in Choräthyl - Äther-Narkose ausgetastet und dabei ein kleiner Cervixriss genäht. Mäuschentamponade.

Um 21 Uhr entschliesst man sich, da die Patientin ständig weiterblutet und der Uterus trotz Orasthin weich bleibt, zur Totalexstirpation, die in Evipan-Lachgas-Pantolax durchgeführt wird.

Die Patientin erhält vor der Operation 1000 ccm Macrodex, danach insgesamt 1000 ccm Blut (0, Rh negativ) und 1500 ccm Ringerlösung. Trotzdem fällt der Blutdruck, der nach der Operation zufriedenstellend war, ständig ab und ist um 23⁴⁰ Uhr nicht mehr zu messen. Grosse Atmung. 1 mg Arterenol intracardial. 23⁵⁵ Uhr Exitus.

Post exitum erkennt man an aufgefangenem Blut, dass es nicht geronnen ist.

Die Untersuchung retroplacentaren Blutes ergibt folgende Befunde (Prof. Dr. Marx, I. Med. Klinik):

1. Bei Thrombinzugabe keine Gerinnung
2. Thrombocytenzahl 29 000
3. Lysiszeit mit Streptokinase 14,5 min.
normal 18 " d.h. keine Verminderung des Profibrinolysins.
4. Probe auf Restprothrombin 51 sec.
normal 180 " d.h. eher etwas mehr Restprothrombin als normal.
5. Serum + Fibrinogen + Thrombin 14,7 sec.
normal 9,5 " das bedeutet möglicherweise das Vorhandensein von Antithrombin.

Die Obduktion (Dr. Englert, Patholog. Institut) ergab: Suffizienz aller Operationsnähte. - Hämorrhagische Diathese blutig-seröser Erguss im Bauch- und Beckenraum 300 ccm, im Pericard 150 ccm, in den Pleuraräumen 215 ccm.

Hochgradige Anämie aller Organe.

Herz: schlaaffe Dilatation, mehrere bis erbsengrosse subendocardiale Blutungen.
Leber: geringe Schwellung mit multiplen bis reiskorngrossen subkapsulären Blutungen.

Knochenmark: Typischer Befund nach grossen Blutungen
Transfusionsmilz.

Uterus: enthielt keine Placentarestes, stark anämisch.

Aus dem Verlauf, dem Blut- und Sektionsbefund ist auf einen Gerinnungsdefekt im Sinne eines Fibrinogenmangels zu schliessen. Typisch hierfür ist, dass

1. bei Thrombinzugabe zum Blut keine Gerinnung eintrat und
2. die Thrombocytenzahl extrem erniedrigt war.

Wie es zum Fibrinogenmangel kam, kann nur vermutet werden.

1. Die erste plötzliche Blutung konnte von einer teilweisen vorzeitigen Lösung der Placenta herrühren, die die Voraussetzung dafür ist, dass Thromboplastin frei wird und in den Kreislauf gelangt.
2. Wahrscheinlich hat der Credé den Prozess der Thromboplastineinschwemmung verstärkt. - Die Gegenwart von Antithrombin könnte als Reaktion des Körpers gegen das einströmende Thromboplastin erklärt werden.
3. Die gleichzeitig vorhandene Atonie verstärkte sicherlich die Blutung, die sekundär zur Verminderung des Fibrinogenspiegels beitragen kann.

Fall II, Hauptbuch Januar 1958, Nr. 74

Alter 32 Jahre. 1948 Totgeburt, Mai 1957 Abortus in der 6. Schwangerschaftswoche.

Letzte Regel: 11.9.1957

Am 8.1.1958 setzt erstmals eine starke Blutung ein. Die Patientin wird nach viertägiger Behandlung in einem anderen Krankenhaus entlassen. Am 25.1. erneute Blutung, Fieber, starke Schmerzen im Unterbauch. Die Patientin kommt am 28.1. in unsere Klinik. Sie hat keine Wehen, die Spiegeleinstellung zeigt schwache Blutung. Es wird die Diagnose eines Abortus progredivens gestellt.

Am 30.1. zeigt sich bei der Spiegeleinstellung nur noch sanguinolenter Fluor. Die Geburt wird eingeleitet. Es werden bis zum 7.2. insgesamt 12 V.E. Orasthin gegeben, die Hälfte davon im Dauertropf. Sie bleiben wirkungslos.

Am 9.2. steigt die Temperatur mit Schüttelfrost auf 40,5°. Drei Tage später setzt erneut starke Blutung ein. Die faulige Frucht wird extrahiert, die Placenta gelöst und nachkürettiert. Da auch jetzt die Blutung noch nicht steht, wird nochmals kürettiert, wobei einige kleine Placentarestes entfernt werden. Anschliessend Tamponade von Uterus und Vagina. Die Patientin erhält Infusionen von Blut, MacroDEX, Ringerlösung und Sigmamycin.

Eine Stunde später ist die Tamponade durchgeblutet. Im Ganzen werden 1000 ccm Konservenblut und 150 ccm Frischblut gegeben. - Der Blutdruck steigt an, die Patientin blutet weiter. Da Verdacht auf eine Hypofibrinogenämie besteht, werden 4 gr. Fibrinogen gegeben i. v.

Die Blutung hält zunächst noch an, so dass man sich rasch zur Uterusexstirpation entschliesst, die in Evipan-Lachgas-Narkose durchgeführt wird. Während der Operation entsteht kein ungewöhnlicher Blutverlust. Trotzdem werden nochmals 1000 ccm Blut zugeführt.

Der weitere Verlauf ist ohne Komplikationen. Die Patientin wird am 18.3. zur ambulanten Behandlung entlassen.

Befund am exstirpierten Uterus: Cervixschleimhaut und angrenzende Muskelwand hämorrhagisch infarziert. Placentarückstände.

Die Patientin entwickelte die Hypofibrinogenämie in der 22. Schwangerschaftswoche, also zu einem sehr frühen Zeitpunkt.

Verschiedene Faktoren können hier für die Entstehung des Fibrinogenmangels verantwortlich gewesen sein.

1. Die abgestorbene Frucht wurde nicht sofort ausgestossen. Allerdings betrug die Retention nicht so lange, wie es von Fällen mit Hypofibrinogenämie in der Literatur berichtet wird.
2. Die manuelle Placentallösung.
3. Placentarückstände.

Hypofibrinogenämie wurde sowohl nach manueller Placentallösung als auch bei retinierten Placentaresten beobachtet.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass sich der Fibrinogenmangel erst durch die Summierung der verschiedenen Momente entwickelte.

Dass während und auch nach der Operation keine ungewöhnliche Blutung mehr beobachtet wurde, ist sicher auf das verabreichte Fibrinogen zurückzuführen.

Fall III. Geb.J. Nov. 1958, Nr. 1428

Alter 31 Jahre, V para.

Letzte Menses: 28.2.1958, mutmassliche Niederkunft: 5.12.1958.

Die Schwangerschaft verlief ohne Komplikationen und Beschwerden, bis in der Nacht zum 3.11. um 3 Uhr morgens plötzlich ein starke Blutung auftrat.

Die Patientin wird am Vormittag des 3.11. in die Klinik aufgenommen. Es ist nur eine schwache Schmierblutung zu sehen. Blutdruck 135/85, kindliche Herztöne gut.

4.11. Spiegeleinstellung: im Muttermund haftet ein Blutkoagulum, nach Wegwischen blutet es aus einer Erosio der hinteren Muttermundslippe. - Der kindliche Kopf steht rechts über dem Beckeneingang, auf die Beckenschaufel abgewichen.

Obwohl ein typisches Polster nicht zu tasten ist, wird eine Placenta praevia bzw. marginalis in Erwägung gezogen und Bettruhe verordnet. In den nächsten Tagen blutet die Patientin leicht.

6.11. Spiegeleinstellung: alte Blutkoagel in der Scheide, aus dem Muttermund zur

Zeit keine Blutung.

7.11. Um 17 Uhr kommt die Patientin mit Blutung und leichten Wehen in den Kreissaal. Die kindlichen Herztöne sind nicht zu hören.

Wegen der anhaltenden Blutung und der starken Anämie der Patientin entschliesst man sich zur Sectio, obwohl das Kind abgestorben ist.

Die Operation, die mit Atropin und Cyclopropan durchgeführt wird, verläuft zunächst in Bezug auf die Blutungsverhältnisse völlig normal.

Es handelt sich um eine *Placenta praevia totalis*, die sich gelöst im unteren Uterinsegment befindet. Das im Fundus quer liegende Kind ist unter diesen Umständen schwer zu entwickeln. Ein Einriss der linken Kante des Isthmusquerschnittes, der sich ein bis zwei cm in das linke Parametrium fortsetzt, blutet nur mässig. - Nach dem Kind, das II. bis III. Grades mazeriert ist, lässt sich die Placenta leicht entfernen. Der Uterus kontrahiert sich gut auf Orasthin.

Jetzt zeigt sich jedoch eine erhebliche Blutungsneigung aus verschiedenen Stichkanälen. Es besteht Verdacht auf eine Blutgerinnungsstörung im Sinne einer Hypofibrinogenämie. Eine Blutprobe gerinnt jedoch innerhalb der normalen Zeit.

Da aber bei Verschluss des Bauchfelles die Blutung kaum beherrscht werden kann, wird die Peritonealnaht wieder eröffnet, und der Uterus im Bereich der vorderen isthmischen Schnittwunde nach Porro extirpiert. Danach ist keine anomale Blutung mehr festzustellen.

Die Patientin bekommt Kreislaufmittel und Transfusionen. Der Blutdruck beträgt um 20 Uhr 120/90. Dann sinkt er ab und erreicht, obwohl die Patientin inzwischen 800 ccm Blut und 800 ccm Ringerlösung erhalten hat, einen Wert von 75/65. Der Puls ist flach und sehr schnell. - 1/2 Ampulle Arterenol wird i. v. verabreicht.

1/2 Stunde später beginnt die Patientin zu phantasieren, der Leib ist gespannt. Blutdruck 95/80. Um 23 Uhr ist der diastolische Blutdruck nicht mehr zu messen, der systolische beträgt 100.

Nach weiteren 1200 ccm Blut ist der Blutdruck um 0 Uhr auf 100/70 gestiegen, Puls 152. Die Patientin erhält 500 ccm Traubenzuckerlösung.

Der Blutdruck sinkt rapid, der Puls ist nicht mehr messbar. 0³⁰ Uhr 1 Ampulle Cardiazol langsam i. v. 1 Uhr Blutdruck 40/20. 1⁰⁵ Uhr Exitus. Der Befund des Uterus ist völlig normal.

Knapp 10 Stunden nach dem Tod wird die Sektion durchgeführt. (Dr. Wagenmann, Patholog. Institut): In der Bauchhöhle finden sich 3,5 Liter frischen ungeronnenen Blutes, im Beckenbindegewebe ein handgrosses Hämatom.

Allgemeine Anämie; Schwellung und Verfettung der Leber; akute Transfusionsmilz.

Chemische Untersuchung des Leichenblutes (Dr. Dr. Bayerle, Chem. Abtlg. des Patholog. Institutes) ergibt folgende Befunde:

1. Ausreichende Aktivität von Plasmathrombokinasen und Prothrombin.
2. Fibrinogen nicht nachweisbar.
3. Aktivitätssteigerung einiger fibrinolytischer Fermente.

Auf Grund des Verlaufes und des Sektionsbefundes handelt es sich eindeutig um eine Gerinnungsstörung, die hier in Verbindung mit einer Placenta praevia auftrat.

Dafür, dass der Gerinnungsdefekt in einem Fibrinogenmangel lag, spricht

1. dass im Blut ausreichende Aktivität von Thrombokinasen und Thrombin nachgewiesen werden konnte.
2. kein Fibrinogen vorhanden war.

Es besteht die Möglichkeit, dass - entgegen der in der Literatur vertretenen Ansicht - hier auch bei der Lösung der Placenta praevia freier Thromboplastin in den Kreislauf gelangte und den Gerinnungsvorgang auslöste. Schon geringe Mengen genügen hierzu, denn die Gerinnung setzt sich autokatalytisch fort.

Möglicherweise war an der Ungerinnbarkeit des Blutes zusätzlich eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität beteiligt. Das ist aus folgenden Tatsachen zu entnehmen:

1. Während der Operation wurde an einer Blutprobe beobachtet, dass sich ein Gerinnsel bildete, es muss also noch Fibrinogen vorhanden gewesen sein. Es war aber bereits eine gesteigerte Blutungstendenz aus den Stichkanälen vorhanden.
2. Im Blut wurde eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen, die sich in vivo möglicherweise auch noch auf das Fibrinogen erstreckte und zu seiner Verminderung beitrug. - Fibrinthromben wurden nicht in den Gefäßen gefunden. Das spricht nicht gegen eine ursprüngliche intravasale Gerinnung, denn sie können durch die Fibrinolyse sekundär aufgelöst worden sein.

Es ist jedoch zu bedenken, dass die Untersuchung an Leichenblut durchgeführt wurde. Es ist also sehr schwierig, von diesen Ergebnissen auf die Verhältnisse in vivo zu schließen.

Wie beschrieben, führte Rocker (131) bei einer Patientin mit Placenta praevia die Hypofibrinogenämie allein auf den schweren Blutverlust zurück.

Fall IV, Geb.J. Jan. II, 1959, Nr. 99

Alter 32 Jahre, VIII para.

Die Patientin wird am 23. I. 1959 in die Klinik eingeliefert. Voraussichtlicher Geburtstermin im Februar.

Sie sieht sehr blass aus, hat einen erheblich beschleunigten Puls und starke Blutung aus der Vagina.

Auf Grund einer Spiegeleinstellung und vaginalen Untersuchung besteht Verdacht auf eine vorzeitige Lösung der Placenta.

Die Patientin wird sofort zur Operation vorbereitet und ein Kaiserschnitt durchgeführt. Schon nach Eröffnung der Bauchdecken sieht man das uterine Peritoneum diffus bläulich durchschimmern. Bei der Öffnung des Uterus bricht das Blut im Schwall hervor. Die Placenta liegt bereits komplett gelöst im Cavum. Nach Entfernung der Placenta und des abgestorbenen Kindes findet sich im Uterus noch

mehr als ein Liter teils koagulierten, teils flüssigen Blutes. Der Uterus ist stark aufgelockert, und die gesamte Wandung blutig durchsetzt, ebenso die beiden Parametrien.

Unter Zurücklassung beider Adnexe wird der Uterus nach Porro supravaginal amputiert. Dabei fällt auf, dass das Blut nicht gerinnt. Die Schwalm'sche und Akriothrombin - Probe ergeben eine Hypofibrinogenämie. Deshalb werden noch während der Operation, die in Pantolax - Evipan - Narkose durchgeführt wird, und postoperativ Bluttransfusionen und drei Gramm Fibrinogen gegeben, nach 10 Stunden nochmals zwei Gramm Fibrinogen.

Die Patientin erhält im ganzen 2000 ccm Blut, davon 700 ccm Frischblut, ausserdem Blutersatzmittel: 1000 ccm Glucose, 300 ccm Ringerlösung, 500 ccm Aminosol. An Kreislaufunterstützungsmitteln werden Strophantin, Noradrenalin und Sauerstoff-Inhalation gegeben.

Es gelingt, die Blutgerinnung zu normalisieren.

Am 24.1. finden sich im Urin Eiweiss (0,2 ‰), Erythrocyten, granulierte und hyaline Zylinder.

Der weitere Verlauf ist komplikationslos. Am 13.2. wird die Patientin entlassen, nachdem sie für die Blutregeneration Eisenpräparate und Vitamin K bekommen hat. Der Hämoglobingehalt, der zeitweise bis auf 5,5 abgesunken war, beträgt 8,5 g%.

Der Genitalbefund am 27.2. ist zufriedenstellend.

Die Blutuntersuchungen (Prof. Dr. Marx, I. Med. Klinik) ergaben:

Nativblut

1. Prothrombinzeit grösser als 2 Std. (normal 10 bis 20 sec.)
2. Thrombinzeit grösser als 2 Std. (normal 15 sec.)
3. Fibrinogen nicht nachweisbar
4. Thrombocytenzahl 33 600, sehr kleine Thrombocyten
5. Nach Zusatz von 20 % 1 %iger Rinderfibrinogenlösung:

Gerinnungszeit 10 min.

Rekalzifizierungszeit (Howell) grösser als 3 Std. (normal 90 bis 105 sec.)

Thrombinzeit 12 sec.

Prothrombinzeit 250 sec.

6. Nativblut mit Normalblut 1 : 1 versetzt: Gerinnung trat in drei Minuten ein, das Gerinnsel löste sich nicht innerhalb zwei Stunden auf.

Citratblut nach Gabe von 3 g Fibrinogen

1. Prothrombinzeit 65 sec.
2. Thrombinzeit 76 sec.
3. Thrombocytenzahl 38 400
4. Rekalzifizierungszeit grösser als 1 Std.

Die Patientin entwickelte eine typische schwere vorzeitige Lösung der Placenta, womit nach Schneiders Theorie die klassische Voraussetzung für die Autoextraktion von Thromboplastin und dessen Einströmen in den Kreislauf gegeben ist.

Für eine Gerinnungsstörung durch Fibrinogenmangel sprechen die Befunde bei der Operation und der Blutuntersuchung, ferner der Verlauf:

1. Uteroplacentare Apoplexie des Uterus.
2. teilweise flüssiges Blut im Uterus.
3. kein Fibrinogen im Blut nachweisbar.
4. stark herabgesetzte Thrombocytenzahl.
5. günstige Beeinflussung durch Fibrinogengabe.

Wahrscheinlich lag gleichzeitig ein Mangel an anderen Gerinnungsfaktoren vor, denn

1. nach Zusatz von Fibrinogen zum Blut war die Gerinnungszeit noch verlängert, ebenso die Prothrombinzeit.
2. in einer Mischung von Patientinblut mit Normalblut bildete sich innerhalb drei Minuten ein beständiges Gerinnsel.

Zwar waren die Gerinnungswerte nach Gabe von drei Gramm Fibrinogen noch gestört, jedoch im Gegensatz zu vorher erheblich gebessert. Später abgenommenes Nativblut gerann normal, im Serum fanden sich keine Thrombocyten.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorangegangenen Abhandlung wird ein Überblick über das Krankheitsbild der Hypo- und Afibrinogenämie in der Geburtshilfe gegeben.

An Hand einer Darstellung der verschiedenen Komplikationen, bei denen ein Fibrinogenmangel beobachtet wurde, ging ich auf die Theorien über seine Entstehung ein. Der Literatur zufolge kommt der Theorie von der Thrombokinas-einschwemmung, die im Kreislauf den Gerinnungsvorgang auslöst und so das Blut defibriniert, die grösste Bedeutung zu. Ferner werden die verschiedenen Ansichten über die Entwicklung einer Fibrinolyse, die in vielen Fällen von Hypofibrinogenämie festgestellt wurde, ausgeführt.

Nach den wichtigsten Methoden zur Erkennung des Fibrinogenmangels folgt eine Übersicht über die Therapiemöglichkeiten. Nicht nur die Art der Geburtsleitung, sondern auch verschiedene Medikamente spielen eine wesentliche Rolle. Der wichtigste Faktor ist jedoch der Ersatz von Fibrinogen und Blut.

Häufigkeit und Prophylaxe des Krankheitsbildes werden abgehandelt. Hierauf folgt die Beschreibung von vier Fällen von Fibrinogenmangelblutung aus der I. Frauenklinik der Universität München, darunter der seltene Fall einer Hypofibrinogenämie in Verbindung mit einer Placenta praevia.

Das Krankheitsbild ist heute noch nicht restlos erforscht. Jedoch ist eine wirksame Therapie entwickelt worden, mit deren Hilfe bereits viele Patientinnen gerettet werden konnten. Die Hypofibrinogenämie, deren Kriterium eine schwere, mit den üblichen Mitteln nicht beherrschbare Blutung ist, hat damit an Schrecken verloren.

Es ist wichtig, bei jeder anomalen Blutung die Gerinnungsfähigkeit zu prüfen, um nicht einen Fibrinogenmangel zu übersehen. Rechtzeitiges Erkennen ist die Voraussetzung für wirksame Hilfe.

Herrn Prof. Dr. BICKENBACH danke ich für die mir in seiner Klinik gewährte Arbeitsmöglichkeit.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. DÖRING, dass er mir das Thema der Arbeit überlassen und mich bei ihrer Ausführung verständnisvoll beraten hat.

Herrn Prof. Dr. BÜNGELER, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität München, danke ich für die freundliche Überlassung der Sektionsprotokolle.

Herrn Dr. von HERTLEIN bin ich dankbar für wertvolle Ratschläge.

L I T E R A T U R

- 1) W. Achenbach: Einfache Methoden zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen. Thrombose - Embolie - Herzinfarkt, Pathogenese und Therapie
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1958, S. 35
- 2) O.K. Albrechtsen: The fibrinolytic activity of the human endometrium.
Acta endocrinologica 23, 207, 1956
- 3) O.K. Albrechtsen, D. Trolle:
Acta haematologica 14, 376, 1956 zitiert nach 5
- 4) C.T. Ashworth, I.G. Stouffer:
Americ. J. Clin. Pathol. 26, 1031, 1956 zitiert nach 36
- 5) T. Astrup, O.K. Albrechtsen: Die Bedeutung der Fibrinolyse bei Uterusblutungen.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S. 107
- 6) T. Astrup, S. Müllertz: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity.
Arch. Biochem. & Biophys. 40, 346, 1952
- 7) A.C. Barnes: Post-partum blood: its clotting mechanism and relationship to peripheral blood picture.
Americ. J. Med. Science 213, 463, 1947
- 8) V.H. Barnett, C.A. Cussen: Acquired afibrinogenemia complicating pregnancy. Report of two cases of concealed accidental hemorrhage treated by human fibrinogen.
Brit. Med. J. II, 676, 1954
- 9) A.P. Barry, I.K. Feeney, M.I. Geohegan: Accidental hemorrhage.
Brit. Med. J. II, 12, 1955
- 10) H. Bayerle, R. Marx: Über die Verhütung des experimentellen Muskelfrühgifttodes durch Dicumarin.
Arch. f. exp. Path. & Pharm. 206, 328, 1949
- 11) F.K. Beller, H. Graf: Gerinnungsphysiologische und Plasmaeiweissuntersuchungen bei normalen (Menses) und pathologischen uterinen Blutungen.
Arch. f. Gynäk. 188, 411, 1956/57
- 12) F.K. Beller: Störungen der Blutgerinnung als geburtshilfliche Komplikation.
Deutsche med. Wschr. 82, 913, 1957

- 13) F.K. Beller: Beziehungen zwischen Afibrinogenämie und Blutungen.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1957, S. 73
- 14) F.K. Beller, M. Naegele: Untersuchungen über die Hämostase uteriner Blutungen durch Protaminsulfat und Toluidinblau.
Arch. f. Gynäk. 188, 123, 1956/57
- 15) S.P. Berg: Elektroschock und Fibrinolyse.
Klin. Wschr. 28, 507, 1950
- 16) I. Berkeš, P. Berkes-Tomasevič, M. Kalpakdžijan: Fibrinogenbestimmung mittels Papierelektrophorese.
Schweiz. med. Wschr. 86, 909, 1956
- 17) P. Bierstedt: Die Beziehungen des fermentativen Fibrinabbaues zur Fibrinreifung.
Hoppe - Seyler's Zschr. f. Physiol. Chemie 305, 158, 1956
- 17a) A. Bohle: Vergleichende pathologisch-anatomische Befunde bei schweren Blutgerinnungsstörungen in Gynäkologie und Chirurgie und ihre Beziehungen zum morphologischen Bild des generalisierten Schwartzman-Phänomens.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S. 51
- 18) R.W. Bonsnes, W.J. Sweeney: A rapid, simple semiquantitative test for fibrinogen employing thrombin.
Americ. J. Obst. & Gynec. 70, 334, 1955
- 19) J. Bowman: Amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 69, 905, 1955
- 20) E. Brandt-Nielsen, P.E. Poulsen: Erfahrungen mit Fibrinogenbehandlung von afibrinogenämischen Blutungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 443, 1958
- 21) B.C. Butler, H.C. Taylor, S. Graff: The relationship of disorders of the blood clotting mechanism to toxemia of pregnancy and the value of Heparin in therapy.
Americ. J. Obst. & Gynec. 60, 564, 1950
- 22) E. Chargaff: The isolation of preparations of thromboplastic protein from human organs.
J. of Biological Chemistry 161, 389, 1945
- 23) L.C. Chesley, N.M. Alter: Studies on surviving human placental tissues III. The toxicity of placental perfusates.
Americ. J. Obst. & Gynec. 61, 1218, 1951

- 24) R.S. Cron, G.S. Kilkenney, C. Wirthwein, I.R. Evrard: Amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 64, 1360, 1952
- 25) M.E. Davis, W.B. McGee: Abruptio placentae.
Surg., Gynec. & Obst. 53, 768, 1931
- 26) W.J. Dieckmann: Blood chemistry and renal function in abruptio placentae
Americ. J. Obst. & Gynec. 31, 734, 1936
- 27) A. Dienst: Experimentelle Studien über die ätiologische Bedeutung des Fibrin-fermentes und Fibrinogens für die Schwangerschaftsnier- und Eklampsie.
Arch. f. Gynäk. 96, 43, 1912
- 28) Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten (Puder, Schwalm, Zilliacus)
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S. 81
- 29) Diskussion zur klinischen Diagnostik (Schwalm)
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S. 77
- 30) H. Drescher, W. Endress: Afibrinogenämie und Aprotrombinämie bei vor-zeitiger Lösung der Placenta.
Zbl. f. Gynäk. 80, 285, 1958
- 31) P. Duchaine: Uterine hemorrhage and afibrinogenemia.
Americ. J. Obst. & Gynec. 73, 1195, 1957
- 32) D.H. Eames jr.: Fatal case of obstetric shock due to pulmonary emboli of amniotic fluid.
Americ. J. Obst. & Gynec. 64, 201, 1952
- 33) R.C. Eley, A.A. Green, C.F. McKhann: The use of a blood coagulant extract from human placenta in the treatment of hemophilia.
J. of Pediatrics 8, 135, 1936
- 34) P. Elsner: Fibrinolyse und normale Geburt.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S. 100
- 35) P. Elsner: Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt.
Geburth. u. Frauenheilk. 18, 438, 1958
- 36) P. Elsner: Hämorrhagische Diathesen in der Geburtshilfe.
Wiener klin. Wschr. 70, 726, 1958

- 37) H. Esser, F. Heinzler: Eine kolorimetrische Fibrinogenbestimmung mit der Biuretreaktion.
Klin. Wschr. 30, 991, 1952
- 38) G. Ferguson, J.H. Lewis: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. II. Fibrinolysokinase activators for profibrinolysin.
J. Clin. Invest. 29, 1059, 1950
- 39) T.B. Fitzgerald, S.H. Jackson: Afibrinogenemia in obstetrics.
Lancet 270, 412, 1956
- 40) P.G. Frick, I.L. McKelvey: Hemorrhagic diathesis with hypofibrinogenemia following fetal death in utero.
Americ. J. Obst. & Gynec. 70, 328, 1955
- 41) L.D. Fulton, E.W. Page: Value of soybean trypsin inhibitor in preventing the toxic effects of human placental thromboplastin.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 68, 596, 1948
- 42) L.D. Fulton, E.W. Page: Nature of the refractory state following sublethal dose of human placental thromboplastin.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 68, 594, 1948
- 43) M.B. Glendening, L. Olson, E.W. Page: Rapid determination of plasma fibrinogen.
Americ. J. Obst. & Gynec. 70, 655, 1955
- 44) M.J. Goodfriend, I.A. Shey, H.L. Siegelbaum: Defective blood coagulation associated with premature separation of the placenta.
Americ. J. Obst. & Gynec. 65, 1034, 1953
- 45) G.H. Graham: Amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 70, 657, 1955
- 46) E. Greenberg: On nonclotting component of postpartum blood.
Americ. J. Obst. & Gynec. 50, 532, 1945
- 47) R. Gross, E. Staufenberg: Die Erhaltung der Thrombocyten mit ihren Funktionen in Blutkonserven und deren Eignung für Thrombocytenersatz.
Klin. Wschr. 34, 142, 1956
- 48) P. Guilhem, A. Pontonnier, R. Baux, J. Ducas: Incoagulabilité sanguine après l'accouchement; 4 nouvelles observations.
Bull. Fédérat. Gynéc. et Obstét. 4, 573, 1952
- 49) T. Halse: Fibrinolyse
Editio Cantor, Freiburg 1948

- 50) H. Hartert: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. I. Physiol. und method. Grundlagen der Thrombelastographie. Deutsches Arch. klin. Med. 199, 284, 1952
- 50a) H. Hartert: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. Zschr. f. d. ges. exp. Med. 117, 189, 1951
- 51) R.C. Hartmann, C.L. Conley, I.R. Krevans: The effect of intravenous injection of thromboplastin on "heparin tolerance". J. Clin. Invest. 30, 948, 1951
- 52) S.C. Heaton, C. Salomon, E. Happel: Afibrinogenemia. A representation of cases. Americ. J. Obst. & Gynec. 70, 320, 1955
- 53) W.O. Hegetschweiler: Das postpartuale Thrombose- und Eklampsiesyndrom. Schweiz. med. Wschr. 86, 137, 1956
- 54) E. Held: Hämorrhagische Diathese mit Fibrinogenmangel in der Geburtshilfe Schweiz. med. Wschr. 86, 241, 1956
- 55) M. Henkel: Blutungen nach der Geburt und ihre Behandlung Zschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. 67, 197, 1902
- 56) A. Hirsch, C. Cattaneo: The quantitative determination of plasma fibrinogen through the electrophoresis of blood plasma on filter paper. Arch. of Biochemistry and Biophysics 61, 67, 1956
- 57) C.P. Hodgkinson, R.R. Margulis, I.H. Luzadre: Etiology and management of hypofibrinogenemia of pregnancy. J. Americ. Med. Assoc. 154, 557, 1954
- 58) F. Hoff: Klinische Betrachtungen zu Grundproblemen der Krankheitslehre. Deutsche med. Wschr. 78, 504, 1953
- 59) W.H. Howell: Recent advances in the problem of blood coagulation applicable to medicine. J. Americ. Med. Assoc. 117, 1059, 1941
- 60) Hudemann, zitiert nach 68
- 61) R.M. Hunter, I.C. Scott, I.P. Schneider, I.A. Krieger: Experimental amniotic fluid embolism. Americ. J. Obst. & Gynec. 72, 75, 1956
- 62) A. Ibrügger: Über die mütterliche Sterblichkeit unter und nach der Geburt bei Anstaltsentbindungen. Zschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 139, 114, 1953

- 63) Jackson, P. Dudley, R. Hartmann, T. Busby: Obst. & Gynec. 5, 223, 1955
zitiert nach 72
- 64) F. Jervell: Atonia uteri. Aufhören der Blutgerinnung während der Blutung.
Zbl. f. Gynäk. 46, 683, 1922
Orig: Norsk magasin for laegevidenskaben, Jahrg. 82, Nr. 8, S. 568, 1922
- 65) J. Jürgens, F. Stein: Intravasale Gerinnung als koagulopathisches Syndrom
nach manueller Lösung der Placenta.
Schweiz. med. Wschr. 84, 346, 1954
- 66) O. Käser: Über Blutgerinnungsstörungen bei Fällen von schwerer vorzeitiger
Lösung der Placenta.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 10, 1952
- 67) O. Käser: Das hämorrhagische Syndrom in der Geburtshilfe.
Schweiz. med. Wschr. 86, 991, 1956
- 68) K.N.v. Kaulla: Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse.
Schweiz. med. Wschr. 77, 313, 1947
- 69) K.N.v. Kaulla: Zur klinischen Bedeutung und Technik des Heparintoleranz-
testes in vitro.
Deutsche med. Wschr. 78, 1075, 1953
- 70) F.S. Kellogg, I.V. Taylor, M.F. Eades, T.W. Weller: Premature separation
of the normally implanted placenta with special reference to the kidney in
these cases.
Americ. J. Obst. & Gynec. 15, 357, 1928
- 71) H.A. Kelsey, I.M. Muirhead: Severe postpartum hemorrhage associated with
fibrinogen deficiency.
Lancet 269, 705, 1955
- 72) R.A. Kinch: Hypofibrinogenemia in pregnancy and the puerperium.
Americ. J. Obst. & Gynec. 71, 746, 1956
- 73) M. Klein, I.J. Biskind, A. Silverberg: Postpartum hemorrhage due to a
depletion of fibrinogen from the circulating blood stream.
Americ. J. Obst. & Gynec. 71, 51, 1956
- 74) L. Kraul: Spielt die Beschaffenheit des Blutes eine Rolle bei der Nachgeburts-
blutung?
Arch. f. Gynäk. 124, 241, 1925
- 75) B.H. Landing: The pathogenesis of amniotic fluid embolism. II. Uterine
factors.
New Engl. J. Med. 243, 590, 1950

- 76) L. Lang Phillips, G. Montgomery, H.C. Taylor: The role of the fibrinolytic enzyme system in obstetrical afibrinogenemia.
Americ. J. Obst. & Gynec. 73, 43, 1957
- 77) L. Lang Phillips: A study of cytofibrinokinase and fibrinolysin in extracts of tissue from human endometrium, myometrium, decidua and placenta.
Americ. J. Obst. & Gynec. 71, 342, 1956
- 78) O.C. Leary jr., A.T. Hertig: The pathogenesis of amniotic fluid embolism. I. Possible placental factor - aberrant squamous cells in placentas.
New Engl. J. Med. 243, 588, 1950
- 79) J.B. De Lee: A case of fatal hemorrhagic diathesis, with premature detachment of placenta.
Americ. J. Obst. and Diseases of Women and Children 44, 785, 1901
- 80) J.H. Lewis, G. Ferguson: Activation of serum proteolytic activity.
Americ. J. Med. 7, 242, 1949
- 81) R.G. McFarlane, R. Biggs: Fibrinolysis: its mechanism and significance.
Blood 3, 1167, 1948
- 82) D.G. McKay, S.J. Merrill, A.E. Weiner, A.T. Hertig, D.E. Reid: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon.
Americ. J. Obst. & Gynec. 66, 507, 1953
- 83) I.S. Maeck, H. Zilliacus: Heparin in the treatment of toxemia of pregnancy.
Americ. J. Obst. & Gynec. 55, 326, 1948
- 84) G.K. Mallory, N. Blackburn, H.J. Sparling, D. Nickerson: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid.
New Engl. J. Med. 243, 583, 1950
- 85) I. Martin: Die Fruchtwasserembolie als Todesursache während oder nach der Geburt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 463, 1956
- 86) R.E. Martin, H. Fanger: Pulmonary amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 67, 1148, 1954
- 87) R. Marx, H. Bayerle: Über die methodische Möglichkeit vergleichend quantitativer Bestimmung der gebundenen Plasmaproteinaseaktivität.
Hoppe - Seyler's Zschr. f. physiol. Chemie 283, 215, 1948
- 88) R. Marx, G. Pfaller: Schwere transitorische hämorrhagische Diathese in der Gravidität.
Blut 4, 121, 1958

- 88a) R. Marx; persönliche Mitteilungen
- 89) R.H. Mole: Fibrinolysin and the fluidity of the blood post mortem.
J. of Pathol. and Bacteriology 60, 413, 1948
- 90) W.C. Moloney, W.J. Egan, A.J. Gorman: Acquired afibrinogenemia in pregnancy.
New. Engl. J. Med. 240, 596, 1949
- 91) H.C. Moore: Incoagulability of blood after accidental hemorrhage.
Brit. Med. J. 2, 277, 1954
- 92) E.E. Muirhead: Incompatible blood transfusions with emphasis on acute renal failure.
Surg. Gynec. & Obst. 92, 734, 1951
- 93) C.I. Murphy, H. Picot, H.G. Thompson: Afibrinogenemia.
Americ. J. Obst. & Gynec. 72, 1197, 1956
- 94) H. Nasse: Das Blut der Schwangeren.
Arch. f. Gynäk. 10, 315, 1876
- 95) C.A. Navori, R.W. Wissler: Severe hemorrhage and maternal death associated with amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 67, 432, 1954
- 96) R.M. Melson, W.P. Eder, F.D. Eddy, E.E. Karlson, C. Dennis: Production of a hemorrhagic state by the infusion of hemolyzed blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73, 208, 1950
- 97) M. Neu: Experimentelles über die Bedeutung der Gerinnungskomponente für den postpartalen Blutstillungsmechanismus.
Münchener med. Wschr. 56, 2571, 1909
- 97a) P. de Nicola: Veränderungen der Blutgerinnung in der Schwangerschaft bei puerperalen Zuständen und beim Neugeborenen.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1957, S. 86
- 98) W.H. Niesert: Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und post partum.
Arch. f. Gynäk. 187, 144, 1955
- 99) H.W. Niesert: Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes unter der Geburt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 862, 1956
- 100) H.W. Niesert: Schwere postpartale Blutungen durch Afibrinogenämie.
Zschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 146, 327, 1956

- 101) H.W. Niesert: Pathogenese und Therapie der akuten Defibrinierung unter der Geburt.
Ärztl. Wschr. 11 (37), 805, 1956
- 102) H.W. Niesert: Zur Spontanfibrinolyse unter der Geburt.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 18, 436, 1958
- 103) H.W. Niesert: Die Behandlung uteriner Blutungen mit Protaminsulfat.
Med. Klinik 53, 1656, 1959
- 104) H.W. Niesert, F. Bachmann: Untersuchungen zur Frage eines fibrinolytischen Fermentes in der Placenta.
Zbl. f. Gynäk. 78, 649, 1956
- 105) I. Obata, J. Immunol. 4, 111, 1919
K. Sakurei, Sei-i-Kwai Med. J. 48, 4, 1929 zitiert nach 126
- 106) K.G. Ober, Landarzt 22, 522, 1956 zitiert nach 88
- 107) J.H. Olwin, E. Allan: Plasma prothrombin during pregnancy and the puerperium.
Americ. J. Obst. & Gynec. 60, 1363, 1950
- 108) L.L. Ostreich, E.C. Veprovsky, A. Sawitsky: Blood coagulation defect associated with abruptio placentae following trauma.
Americ. J. Obst. & Gynec. 67, 435, 1954
- 109) E.W. Page, L.D. Fulton, M.B. Glendening: The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae.
Americ. J. Obst. & Gynec. 61, 1116, 1951
- 110) E.W. Page, M.B. Glendening, L. Strei, K.G. Scott: The fate of intravenously injected placental extracts.
Americ. J. Obst. & Gynec. 65, 789, 1953
- 111) N.F. Paxson, I.P. O'Riordan, S. Gollub, S. Alpizar, P.B. Riesz: Experiences with a blood fibrinogen bank.
Americ. J. Obst. & Gynec. 75, 618, 1958
- 112) C.H. Peckham, L.F. Middlebrook: Rh-isosensitization, intrauterine fetal death and hypofibrinogenemia.
Americ. J. Obst. & Gynec. 65, 644, 1953
- 113) I.A. Pritchard: Hemostatic defects in pregnancy.
Americ. J. Obst. & Gynec. 72, 946, 1956
- 114) I.A. Pritchard, O.D. Ratnoff: Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery.
Surg., Gynec. & Obst. 101, 467, 1955

- 115) I. A. Pritchard, R. Weisman jr., O.D. Ratnoff, G.I. Vosburgh: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy.
New Engl. J. Med. 250, 89, 1954
- 116) H. Puder: Defibrinierungsblutungen unter der Geburt.
Münchener med. Wschr. 99, 293, 1957
- 117) H. Puder: Thromboplastinaktivität und Lösungsmechanismus der Placenta. Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S.112
- 118) O.D. Ratnoff: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma. IX. Fibrinogen and fibrin als substrates for the proteolytic enzyme of plasma.
J. Clin. Invest. 32, 473, 1953
- 119) O.D. Ratnoff; I.E. Colopy, I. A. Pritchard: Blood-clotting mechanism during normal parturition.
J. Lab. & Clin. Med. 44, 408, 1954
- 120) O.D. Ratnoff, C.F. Lauster, I.G. Sholl, M.O. Schilling: A hemorrhagic state during pregnancy with the presence of maternal Rh-antibodies, death of the fetus and hypofibrinogenemia.
Americ. J. Med. 13, 111, 1952
- 121) O.D. Ratnoff, C. Menzie: A new method für the determination of fibrinogen in small samples of plasma.
J. Lab. & Clin. Med. 37, 316, 1951
- 122) O.D. Ratnoff, I. A. Pritchard, I.E. Colopy: Hemorrhagic states during pregnancy.
New Engl. J. Med. 253, 63, 1955
- 123) O.D. Ratnoff, G.J. Vosburgh: Observations on the clotting defect in amniotic-fluid embolism.
New Engl. J. Med. 247, 970, 1952
- 124) D.E. Reid, C.C. Roby, A.E. Weiner: Coagulation defects in severe intra-partum and postpartum hemorrhage.
J. Americ. Med. Assoc. 161, 1244, 1956
- 125) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby: Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta.
Americ. J. Obst. & Gynec. 60, 379, 1950
- 126) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby: Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta: a method of therapy.
Americ. J. Obst. & Gynec. 66, 475, 1953

- 127) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby, L.K. Diamond: Maternal afibrinogenemia associated with longstanding intrauterine fetal death.
Americ. J. Obst. & Gynec. 66, 500, 1953
- 128) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby: Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrom of amniotic fluid embolism.
Americ. J. Obst. & Gynec. 66, 465, 1953
- 129) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby: Hemostatic activity of amniotic fluid.
Science 110, 190, 1949
- 130) D.E. Reid, A.E. Weiner, C.C. Roby: Presumptive amniotic embolism with resultant postpartum hemorrhage due to afibrinogenemia.
J. Americ. Med. Assoc. 152, 227, 1953
- 131) I. Rucker: A case of placenta praevia complicated by afibrinogenemia.
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 63, 894, 1956
- 132) Roemer, H., F.K. Beller: Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Lösung der Placenta.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 8, 1956
- 133) H. Runge, I. Hartert: Weitere Beobachtungen über das Vorkommen schwerer Blutungen post partum als Folge von Blutgerinnungsstörungen.
Die Medizinische 37, 1289, 1956
- 134) H. Runge, I. Hartert: Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 861, 1953
- 135) H. Runge, P. Pfau: Akute Nephrose (lower nephron nephrosis) als Folge von Defibrinierungsblutungen.
Die Medizinische 37, 1300, 1956
- 136) A. Sawitsky, D.J. Leahy, F. Carpenter: Massive postpartum hemorrhage associated with coagulation defect.
Americ. J. Obst. & Gynec. 67, 349, 1954
- 136a) H. Schmitt: Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1957, S. 95
- 137) C.L. Schneider: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and the aetiology of eclampsia.
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 58, 538, 1951

- 138) C.L. Schneider: Rupture of the basal (decidual) plate in abruptio placentae: a pathway of autoextraction from the decidua into the maternal circulation. *Americ. J. Obst. & Gynec.* 63, 1078, 1952
- 139) C.L. Schneider: "Fibrin-embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg., Gynec. & Obst.* 92, 27, 1951
- 140) C.L. Schneider: Active pinciple of placental toxin: thromboplastin; its inactivation in blood: antithromboplastin. *Americ. J. Physiol.* 149, 123, 1947
- 141) C.L. Schneider: Complications of late pregnancy in rabbits induced by experimental trauma. *Surg., Gynec. & Obst.* 90, 613, 1950
- 142) C.L. Schneider: Release of anticoagulant during shock of experimental meconium embolism. *Americ. J. Obst. & Gynec.* 65, 245, 1953
- 143) C.L. Schneider: Coagulation defects in obstetric shock; meconium embolism and heparin; fibrin embolism and defibrination. *Americ. J. Obst. & Gynec.* 69, 758, 1955
- 144) C.L. Schneider: Rapid estimation of plasma fibrinogen concentration and its use as a guide to therapy of intravascular defibrination. *Americ. J. Obst. & Gynec.* 64, 141, 1952
- 144a) C.L. Schneider: Fibrination and defibrination. *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.* F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S.15
- 145) F.H. Schulz: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung). *Acta hepatologica* 3, 306, 1955
- 146) H. Schwalm, K. Solth: Über klinische mütterliche Sterblichkeit. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 9, 315, 1949
- 147) A.W. Schwenzer: Zur Frage der Blutgerinnung unter der Geburt. *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.* F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S.92
- 148) A.W. Schwenzer: Das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren unter der Geburt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 18, 445, 1958

- 149) I. S. Scott: Blood coagulation failure in obstetrics. Effects of dextran and plasma.
Brit. Med. J. II, 290, 1955
- 150) E.V. Scott, W.F. Matthews, O.E. Butterworth jr., W.B. Frommeyer:
Abnormal plasma proteolytic activity (diagnosis and treatment).
Surg., Gynec. & Obst. 99, 679, 1954
- 151) H.W. Seegers: Blood coagulation and the practical significance of recent
advances in knowledge of prothrombin and Ac-Globulin.
Circulation 1, 2, 1950
- 152) H.W. Seegers, J.F. Hohnson, R.G. Braden: Plasma Ac-Globulin changes
in placenta abruptio.
Americ. J. Clin. Pathol. 22, 322, 1952
- 153) W.H. Seegers: Pharm. Rev. 3, 278, 1951 zitiert nach 142
- 154) L.I. Sexton, A.T. Hertig, D.E. Reid, F.S. Kellogg, W.S. Patterson:
Premature separation of the normally implanted placenta.
Americ. J. Obst. & Gynec. 59, 13, 1950
- 155) E. Shafir, Y. Stein, A. Brzezinski: Inhibitory effect of Protamin on action
of intravenous thromboplastin in dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 91, 57, 1956
- 156) S. Sherry, N. Alkjaersig: Studies on the fibrinolytic enzyme of human
plasma.
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica 1 (2), 264, 1957
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart
- 157) O.W. Smith, G.V. Smith: A fibrinolytic enzyme in menstruation and late
pregnancy toxemia.
Science 102, 253, 1945
- 157a) E. Snowden: Abruptio placentae.
J. Americ. Med. Assoc. 76, 1066, 1921
- 158) I.P. Soulier, P. Petit, A.G. le Bolloch:
Rév. hémat. 7, 48, 1952, zitiert nach 178
- 159) H. Stamm, Basel. Broschüre 20.3.1959
- 160) P.E. Steiner, C.C. Lushbaugh: Maternal pulmonary embolism by amniotic
fluid.
J. Americ. Med. Assoc. 117, 1245, 1941

- 161) C.L. Stevenson, R.G. Braden, C.L. Schneider, J.F. Johnson, W.H. Seegers: Hemorrhagic diathesis in abruptio placentae.
Americ. J. Obst. & Gynec. 65, 88, 1953
- 162) R. Strässle, A. Winterstein: Fibrinogenmangel-Krankheiten.
Blut 2, 42, 1956
- 163) Symposion Thrombo-Embolie und Gerinnung (Beller, Holländer, Käser, Runge, Stamm, Winterstein).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 465, 1958
- 164) E. Szirmai: Thrombokinase-ähnliche Stoffe im Fruchtwasser und ihre Verwendung.
Klin. Wschr. 34, 149, 1956
- 165) E. Szirmai: Phlegmasia caerulea dolens und Blutgerinnungsuntersuchungen vor der Entbindung und im Wochenbett.
Zbl. f. Gynäk. 78, 1327, 1956
- 166) H.J. Tagnon, S.M. Levenson, C.S. Davidson, F.H. Taylor: The occurrence of Fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombintime and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock.
Americ. J. Med. Science 211, 88, 1946
- 167) Tagungsberichte (Beller, Schwalm, Schwenzer)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 15, 957, 1955
- 168) L. Thomas, R.T. Smith, R. von Korff: Cold-precipitation by heparin of protein in rabbit and human plasma.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 86, 813, 1954
- 169) Unger, Lancet 1947, 708, zitiert nach 177
- 170) P. Vara: Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt bei gesunden und toxämischen Frauen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 432, 1958
- 170a) P. Vara: Zur Frage der Thrombocytenzahl bei der Geburt.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1957, S.97
- 171) E.C. Veprovsky, A.C. Levin: Fibrinogenopenia in a five month's gestation.
Americ. J. Obst. & Gynec. 71, 215, 1956
- 172) L.L. Weber, D.R. Meranze, F. Kaplan: Intravascular Clotting complications of pregnancy.
Americ. J. Obst. & Gynec. 64, 1037, 1952

- 173) L.R. Weekes, D.M. o'Toole: Postpartum hemorrhage. A five-year study at Queen of Angels Hospital.
Americ. J. Obst. & Gynec. 71, 45, 1956
- 174) W. Weichardt: Experimentelle Studien über die Eklampsie.
Deutsche med. Wschr. 28, 624, 1902
- 175) A.E. Weiner, D.E. Reid: Pathogenesis of amniotic-fluid embolism.
III. Coagulant activity of amniotic fluid.
New Engl. J. Med. 243, 597, 1950
- 176) A.E. Weiner, D.E. Reid, C.C. Roby, L.K. Diamond: Coagulation defects with intrauterine death from Rh-isosensitization.
Americ. J. Obst. & Gynec. 60, 1015, 1950
- 177) P. Wille: Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser.
Zbl. f. Gynäk. 78, 1514, 1956
- 178) P. Wille: Schwere Defibrinierungsblutung und Eklampsie.
Zbl. f. Gynäk. 79, 1740, 1957
- 179) P. Wille: Zur Erfassung des thromboplastischen Stadiums der Afibrinogenämie unter der Geburt.
Arch. f. Gynäkologie 191, 37, 1958
- 180) Williams, Surg., Gynec. & Obst. 21, 541, 1915 zitiert nach 136
- 181) I.W. Williams: Further observations concerning premature separation of the normally implanted placenta.
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 32, 259, 1925
- 182) P. Willson: Uteroplacental apoplexy (hemorrhagic infarction of the uterus) in accidental hemorrhage.
Surg., Gynec. & Obst. 34, 57, 1922
- 183) S. Witte, P. Dirnberger: Wirkungen von Protaminsulfat auf Fibrinogen in vivo und in vitro.
Klin. Wschr. 30, 997, 1952
- 184) L. Zelenka, M. Gabor: Untersuchungen über die Blutgerinnungsverhältnisse in Verbindung mit der Gestation.
Zschr. f. Geburtshilfe und Gynäk. 151, 98, 1958
- 185) H. Zilliacus: A case of unusual obstetric coagulopathy.
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica Vol. I, Nr. 2, 217, 1957
- 186) H. Zilliacus: Die Physiologie der Blutgerinnung bei geburtshilflichen Patientinnen.
Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1957, S.5

- 187) H.K. Zinser: Über die Blutproteinveränderungen in der Schwangerschaft und bei Gestationstoxikosen.
Zbl. f. Gynäk. 72, 129, 1950

LEBENS LAUF

Am 6.12.1937 wurde ich in Berlin als Tochter des Zollrats Georg Reim und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Maass, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Breslau und - nach der Flucht 1945 - in Vilseck/Oberpfalz kam ich 1946 auf die Oberrealschule in Weiden/Oberpfalz. 1950 siedelten wir nach Hersbruck/Mittelfranken um, wo ich an der Oberrealschule im Juli 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1954 begann ich das Studium der Medizin in Erlangen und setzte es nach dem 1957 bestandenen Physikum in Würzburg und Innsbruck fort. Seit November 1958 studiere ich an der Universität in München. Ich beabsichtige, hier das Studium im Sommer 1961 mit dem Staatsexamen abzuschliessen.

